



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Comparación y correlación de niveles séricos de vitamina D con variables metabólicas, inmunes y nutricionales de pacientes infectados con VIH

CINDY PAOLA DE ARMAS BLANCO

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología
Bogotá D.C, Colombia
2018

Comparación y correlación de niveles séricos de vitamina D con variables metabólicas, inmunes y nutricionales de pacientes infectados con VIH

CINDY PAOLA DE ARMAS BLANCO

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Fisiología

Director (a):

Lic. Biol., MSc., PhD. Zulma Janeth Dueñas Gómez
Docente Departamento de Ciencias Fisiológicas

Codirector (a):

MD, Esp. Carlos Eduardo Pérez

Línea de Investigación:

Neurobiología del estrés

Grupo de Investigación:

Neurobiología y Comportamiento

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología

Bogotá D.C, Colombia

2018

A Dios

*Por proveerme de facultades intelectuales y físicas
con las que he podido alcanzar este y otros logros académicos*

A mis padres, hermana y novio

*Por acompañarme durante todo este proceso, ofreciéndome su amor y apoyo
incondicional, así como enseñarme que la perseverancia es la clave*

A mis pacientes con VIH

Porque son la razón de ser de este trabajo

Agradecimientos

El equipo administrativo de Servicios y Asesorías en Infectología por facilitarme los espacios y los instrumentos para la obtención de la información necesaria para el desarrollo de esta tesis.

A los médicos y compañeros de trabajo Javier Africano Díaz, Fabián Camilo Benítez Baracaldo y Maryi Viviana Estrada Bonilla, por hacer parte del desarrollo metodológico y aportar sus conocimientos para la construcción de este proyecto.

A la profesora Zulma Janeth Dueñas Gómez, quien confió desde un principio en mis capacidades y conocimientos, y decidió hacer parte de un proyecto que a pesar de no estar completamente dentro de su área de trabajo y conocimientos, aportó valiosa información y fue fundamental para el desarrollo de la investigación.

Al Doctor Carlos Pérez Díaz, quien fue uno de los principales impulsores de este estudio y quien confió desde un principio en que podría llevarlo a cabo y que los resultados obtenidos aportarían información valiosa para el manejo de la enfermedad.

A la Universidad Nacional de Colombia, por proveerme los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

Resumen

La vitamina D, es un nutriente fundamental para el buen desempeño fisiológico del individuo; su deficiencia, ha sido estudiada en la patogénesis y progresión de enfermedades infecciosas debido al papel que desempeña en el sistema inmune, en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha asociado con afecciones óseas, mayor progresión de la enfermedad y menor recuperación inmunológica. Sin embargo, los estudios han sido desarrollados principalmente en América del norte y Europa; en Colombia no hay estudios que describan esta relación.

El objetivo de esta tesis fue describir el estado de la vitamina D y determinar posibles correlaciones de sus niveles, con diferentes variables de importancia clínica, en una cohorte de 161 pacientes con infección por VIH de la ciudad de Bogotá. Los datos fueron recolectados a través de la revisión de las historias médicas y nutricionales de los pacientes entre Mayo y Agosto de 2017.

Se encontró que hay una alta prevalencia de bajos niveles de vitamina D con predominio de insuficiencia y se hallaron correlaciones significativas con el tiempo de exposición solar referido por los pacientes y el uso antirretrovirales, específicamente la combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos con inhibidores de integrasa, además se infiere a partir de un modelo de regresión lineal múltiple, que a pesar de un tiempo exposición solar adecuado, el esquema antirretroviral produce hipovitaminosis. No se encontraron asociaciones con la edad, sexo o raza, sin embargo el mayor porcentaje de los

pacientes es de raza mestiza, mulata o indígena la cual se caracteriza por una tendencia a pieles oscuras, que se asocia con bajos niveles de la vitamina; tampoco se encontraron correlaciones con variables asociadas al diagnóstico, perfil inmune, metabólico, excepto por la creatinina sérica, comorbilidades o estado nutricional.

El estudio determina que los bajos niveles de vitamina D, deben ser considerados una complicación metabólica asociada a la terapia antirretroviral; que la etiología de la deficiencia es multifactorial y que existe una necesidad inmediata de establecer la medición de los niveles como parte del seguimiento metabólico de los pacientes con esta enfermedad así como determinar interdisciplinariamente cuáles son las estrategias para prevenir y tratar los bajos niveles de la vitamina.

Palabras clave: Vitamina D, deficiencia de vitamina D, hipovitaminosis D, VIH, SIDA, Antirretrovirales, correlación.

Abstract

Vitamin D is a fundamental nutrient for the good physiological performance of the individual; its deficiency, has been studied in the pathogenesis and progression of infectious diseases due to the role it plays in the immune system, in patients with the human immunodeficiency virus (HIV), has been associated with conditions abroad, greater progression of the disease and lower immune recovery. However, studies published in North America and Europe; in Colombia there are no studies that describe this relationship.

The aim of this thesis was to describe the state of the vitamin D and to determine possible correlations of its levels, with different variables of clinical relevance in a cohort of 161 patients with HIV infection in the city of Bogota. The data was collected through the review of the medical and nutritional clinical records of the patients, between May and August, 2017.

It was found that there is a high prevalence of low levels of vitamin D with predominance of insufficiency and significant correlations were found with the time of sun exposure referred by the patients and the use antiretroviral, specifically the combination of reverse transcriptase inhibitors with nucleoside analogues, integrase inhibitors, it is also inferred from a multiple linear regression model, that despite adequate sun exposure time, the antiretroviral cheme produces hypovitaminosis. No associations were found with age, sex or race, nevertheless the highest percentage of the patients mestizo, mulatto or native which is characterized by a tendency to dark skins, which is associated with low levels of the vitamin; nor were correlations found with variables associated with the diagnosis,

immune profile, metabolic, (except for creatinine), comorbidities or the nutritional state.

The study determined that low levels of vitamin D should be considered a metabolic complication associated with antiretroviral therapy; that the etiology of the deficiency is multifactorial and that there is an immediate need to establish the measurement of levels as part of the metabolic monitoring of patients with this disease as well as to determine interdisciplinary strategies for preventing and treating low levels of the vitamin.

Keywords: Vitamin D, Vitamin D deficiency, avitaminosis D, D hipovitaminosis, HIV, AIDS, antiretroviral scheme, correlation study.

CONTENIDO

INDICE DE TABLAS	14
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	15
INDICE DE GRÁFICAS	15
LISTA DE ABREVIATURAS.....	16
INTRODUCCIÓN.....	18
1. MARCO TEÓRICO.....	20
1.1. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).....	20
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA	21
1.1.2. PATOGÉNESIS DEL VIH	21
1.1.3. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR CRÍTERIOS CLÍNICOS.....	25
1.1.4. METODOS DE DIAGNOSTICO.....	26
1.1.5. SIGNOS, SÍNTOMAS Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS	27
1.1.6. TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL.....	29
1.1.7. RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN	30
1.2. VITAMINA D	31
1.2.1. DEFINICIÓN	31
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	31
1.2.3. METABOLISMO.....	32
1.2.4. FUNCIONES.....	34
1.2.5. DEFICIENCIA DE VITAMINA D	38
1.2.6. FUENTES DE VITAMINA D.....	39
1.3. VIH Y VITAMINA D	40
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
3. JUSTIFICACIÓN	44
4. OBJETIVOS.....	46
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	46
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46

5.	METODOLOGÍA	47
5.1.	TIPO DE ESTUDIO	47
5.2.	POBLACIÓN	47
5.3.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	47
5.4.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	48
5.5.	VARIABLES A ANALIZAR.....	48
5.6.	CLASIFICACIÓN DE VARIABLES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS.....	50
5.6.1.	INDICE DE MASA CORPORAL.....	53
5.6.2.	ANTROPOMETRÍA DEL BRAZO.....	53
5.6.3.	PERÍMETRO ABDOMINAL	53
5.6.4.	PERFIL LIPÍDICO	53
5.6.5.	GLUCEMIA EN AYUNAS	53
5.6.6.	NIVELES DE 25 – OH VITAMINA D3	54
5.7.	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN Y DATOS	54
5.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
5.9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	55
6.	RESULTADOS	57
6.1.	PARTICIPANTES	57
6.2.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	57
6.3.	HABITOS DE VIDA.....	59
6.4.	COMORBILIDADES Y ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	60
6.5.	INFECCIÓN POR VIH Y DATOS RELACIONADOS.....	61
6.5.1.	Diagnóstico de VIH	61
6.5.2.	Terapia antirretroviral.....	61
6.5.3.	Clasificación de VIH y estadificación de la enfermedad.....	63
6.5.4.	Conteo actual de CD4+, linfocitos totales y carga viral.....	63
6.6.	OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	64
6.7.	PERFIL METABÓLICO	64

6.8.	ASPECTOS NUTRICIONALES.....	66
6.8.1.	Antropometría.....	66
6.8.2.	Consumo de suplementos nutricionales.....	68
6.9.	VITAMINA D SÉRICA	68
6.9.1.	Análisis descriptivo.....	68
6.9.2.	Correlación y regresión lineal.....	69
7.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	74
8.	CONCLUSIONES	83
9.	NUEVAS PERSPECTIVAS.....	86
10.	ANEXOS	87
	ANEXO A. ENFERMEDADES DESCRITAS PARA LAS CATEGORÍAS B Y C DE LA ESTADIFICACIÓN DEL CDC. 87	
	ANEXO B. ALGORITMO PARA EL DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN POR VIH EN ADOLESCENTES Y ADULTOS DE LA GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE VIH/SIDA DEL MSP	88
	ANEXO C. PODER DE LA MUESTRA.....	89
	ANEXO D. RESIDUALES VS APALANCAMIENTO	90
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	91

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mecanismos de transmisión del VIH	22
Tabla 2. Estadificación de la infección por VIH definidos por la CDC.....	25
Tabla 3. Escala de estadificación clínica de la OMS.	26
Tabla 4. Fármacos disponibles actualmente para el tratamiento de la infección por VIH	29
Tabla 5. Funciones de la vitamina D en los diferentes órganos y tejidos que expresan su receptor VRD.....	35
Tabla 6. Fuentes alimentarias de la vitamina D.	40
Tabla 7. Variables evaluadas	48
Tabla 8. Procedimiento de toma de medidas antropométricas.	51
Tabla 9. Variable metabólica y método de determinación.....	52
Tabla 10. Datos referentes a hábitos de vida	60
Tabla 11. Descriptivo tiempo de diagnóstico.....	61
Tabla 12. Número de esquemas de TAR desde el momento del diagnóstico	62
Tabla 13. Tipos de esquema de TAR prescritos	62
Tabla 14. Estadificación de la enfermedad	63
Tabla 15. Descripción del conteo de CD4+ al momento de la revisión de HC.	64
Tabla 16. Descriptivo de resultados de laboratorio	64
Tabla 17. Clasificación de perfil metabólico	65
Tabla 18. Medidas antropométricas.	66
Tabla 19. Clasificación de IMC de los pacientes evaluados	66
Tabla 20. Clasificación porcentaje de cambio de peso	67
Tabla 21. Clasificación reserva grasa.....	67
Tabla 22. Clasificación reserva muscular	67
Tabla 23. Uso de suplementos nutricionales	68
Tabla 24. Descripción de niveles de vitamina D séricos.....	68
Tabla 25. Clasificación de niveles de vitamina D séricos.....	68
Tabla 26. Correlación de Vitamina D con variables de importancia	69
Tabla 27. Modelo de regresión full	70
Tabla 28. Modelo de regresión reducido	71
Tabla 29. Test de verosimilitud	73
Tabla 30. Predicción de niveles de vitamina D con exposición solar adecuada.	73
Tabla 31. Enfermedades de las clasificaciones clínicas B y C.....	87

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Morfología del virus de la inmunodeficiencia humana.	20
Ilustración 2. Curso de la infección por VIH no tratada.	24
Ilustración 3. Estructura molecular de la Vitamina D3	31
Ilustración 4. Ruta de síntesis y metabolismo de la vitamina D.....	33

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución por sexo	57
Gráfica 2. Distribución de la Edad	58
Gráfica 3. Distribución de la raza	59
Gráfica 4. Patologías Evaluadas	60
Gráfica 5. Tiempo de diagnóstico de VIH	61
Gráfica 6. Distribución porcentual de la clasificación de perfil metabólico.....	65
Gráfica 7. Regresión lineal de Vitamina D dependiente de exposición solar	71
Gráfica 8. Regresión lineal de Vitamina D dependiente de creatinina	72
Gráfica 9. Regresión lineal de Vitamina D cuando hay uso de TAR3 = II + 2 ITIN	72
Gráfica 10. Modelo de poder maestroal.....	89
Gráfica 11. Evaluación de residuales y apalancamiento de datos atípicos.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

AB	<i>Antropometría del brazo</i>
ABC	<i>Abacavir</i>
AGB	<i>Área grasa del brazo</i>
AMB	<i>Área muscular del brazo</i>
ACCR5	<i>Análogos del ccr5</i>
ADN	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
ARN	<i>Ácido ribonucleico</i>
ARV	<i>Antirretrovirales</i>
CB	<i>Circunferencia del brazo</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMB	<i>Circunferencia muscular del brazo</i>
cel/mm ³	<i>Células por milímetro cúbico</i>
Copias/ml	<i>Copias por mililitro</i>
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
DE	<i>Desviación estándar</i>
Dx	<i>Diagnóstico</i>
Ej	<i>Ejemplo</i>
g	<i>Gramos</i>
HC	<i>Historia clínica</i>
IF	<i>Inhibidores de fusión</i>
II	<i>Inhibidores de integrasa</i>
INS	<i>Instituto nacional de salud</i>
IP	<i>Inhibidores de proteasa</i>
ITIN	<i>Inhibidores de análogos de la transcriptasa inversa</i>
ITINN	<i>Inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa</i>
LT	<i>Linfocitos o recuento de linfocitos totales</i>
LTCD4+	<i>Linfocitos T CD4+</i>
LT CD8 +	<i>Linfocitos T CD8+</i>
Max	<i>Máximo</i>
mg/dL	<i>miligramos por decilitro</i>
Min	<i>Minutos</i>
Min	<i>Mínimo</i>
ml	<i>Mililitro</i>
mm ²	<i>Milímetro cuadrado</i>

naive	<i>Paciente sin TAR previo</i>
ng/ml	<i>nanogramos por mililitro</i>
NVP	<i>Nevirapina</i>
p	<i>Percentil</i>
OMS	<i>Organización mundial de la salud</i>
RUV	<i>Rayos ultravioleta</i>
RXRA	<i>Receptor del ácido retinoico</i>
SIDA	<i>Síndrome de la inmunodeficiencia humana</i>
Sx	<i>Síndrome</i>
TAR	<i>Terapia antirretroviral</i>
TARGA	<i>Tratamiento antirretroviral de gran actividad</i>
TDF	<i>Tenofovir</i>
FTC	<i>Emtriciabina</i>
EFV	<i>Efavirenz</i>
AZT	<i>Zidovudina</i>
3TC	<i>Lamivudina</i>
TGI	<i>Tracto gastrointestinal</i>
UI	<i>Unidades internacionales</i>
und.	<i>Unidad</i>
VDR	<i>Receptor de la vitamina D</i>
VIH	<i>Virus de la inmunodeficiencia humana</i>
25 - OH	<i>25 Hidroxicolecalciferol</i>
°C	<i>Centígrados</i>

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), declarado como pandemia, es actualmente una de las enfermedades infecciosas que cobra una gran cantidad de vidas. Desde que se descubrió en 1983 hasta la actualidad han fallecido aproximadamente 35,0 millones [28,9 millones–41,5 millones] de personas por causas relacionadas con SIDA - Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (1,2).

La patogénesis de la infección involucra diversos procesos fisiopatológicos que dan como resultado principal la pérdida de la competencia inmunológica de la persona, pero además se desarrollan cambios metabólicos, endocrinos y nutricionales, que también están relacionadas con los efectos secundarios del tratamiento farmacológico.

Gran parte de estos cambios conducen a complicaciones y comorbilidades, relacionadas con el estado inflamatorio que se instaura de manera prolongada, debido a la producción de citoquinas proinflamatorias en respuesta a la infección, las cuales producen estrés crónico, que se manifiesta desde el daño tisular producto del estrés oxidativo, hasta el desequilibrio hormonal asociado al estrés que incluso compromete funciones neurocognitivas, afectando el estado psicológico de los pacientes. (3)

Paralelamente también hay factores nutricionales que se alteran, como aquéllos relacionados con pérdida de los niveles óptimos de micronutrientes, que funcionan como cofactores, coenzimas y hormonas necesarias en diferentes procesos fisiológicos. Dentro de los nutrientes que se han descrito presentan alteraciones, se incluye la Vitamina D, una pro hormona implicada no solo en la homeostasis ósea, sino también en la fisiología de las glándulas endocrinas y de la respuesta del sistema inmune (la cual está involucrada en el desarrollo de las afectaciones mencionadas previamente); como se describirá más adelante, el paciente VIH es especialmente susceptible a su deficiencia y reducción de su funcionalidad a través de diferentes mecanismos.

Existen pocas investigaciones en torno a los niveles de la vitamina D y su relación con variables asociadas a la infección por VIH y en Colombia no hay registros de hallazgos en el tema, es por ello que se desarrolló este estudio que permite acercarse en primera medida a la situación actual de la vitamina D en pacientes infectados con VIH en el contexto local.

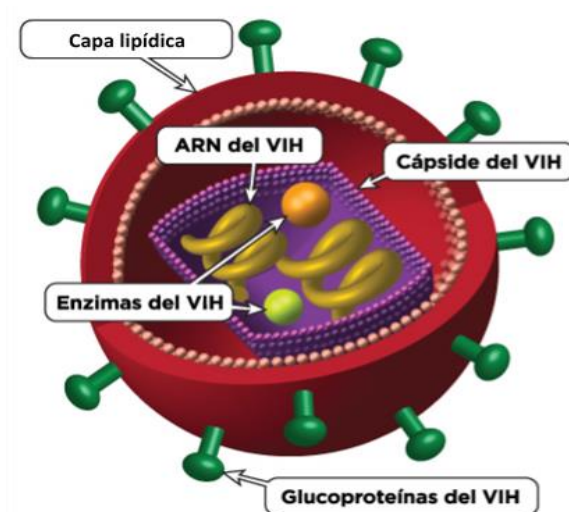
1. MARCO TEÓRICO

1.1. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), corresponde a un tipo de retrovirus responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) si la infección que causa no se trata a tiempo. Este virus hace parte del género *lentivirus* que son aquellos cuyo periodo de incubación es muy largo, con predilección a infectar células del sistema inmune (Macrófagos y Linfocitos CD4 +). De este virus existen 2 tipos VIH – 1 y 2; el primero es el responsable de las infecciones en occidente(4,5).

La estructura del virus es esférica, en la cual se reconocen 3 capas como se observa en la ilustración 1, la externa compuesta por una bicapa lipídica y glucoproteínas, la cápside icosaédrica formada por la proteína p24 y la capa nucleóide que contiene el ARN viral mono catenario y las enzimas transcriptasa inversa (necesaria para sintetizar ADN a partir del ARN viral), enzimas de tipo proteasas e integrasas (4).

Ilustración 1. Morfología del virus de la inmunodeficiencia humana.



Tomado y Adaptado de: el-ciclo-de-vida-del-vih @ infosida.nih.gov (6)

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial para el año 2016, 1,8 millones [1,6 millones–2,1 millones] de personas adquirieron el virus, 36,7 millones de personas vivían con VIH y 1 millón [830.000–1,2 millones] de personas fallecieron por causas relacionadas con el SIDA. La región del mundo con mayor número de personas infectadas es África Oriental y Meridional con 19,4 millones de casos; América Latina y el Caribe ocupan el quinto lugar con 1,8 millones de casos (1).

Considerada dentro de las enfermedades de alto costo del sistema de salud colombiano, por su impacto económico y social, la enfermedad por VIH es la segunda causa de mortalidad por enfermedades transmisibles después de las infecciones respiratorias agudas (7) y para el año 2016 en el país entre 100.000 y 150.000 personas vivían con VIH(8).

Para la última semana epidemiológica del 2016 el Instituto Nacional de Salud (INS), reportó 763 muertes por SIDA en el territorio nacional, con una notificación de 10.338 casos de VIH/SIDA, destacando que el mayor porcentaje de casos se concentra con un 70% en los departamentos de Bogotá D.C, Antioquia, Valle del Cauca, Barranquilla, Córdoba, Cartagena, Santander, Atlántico, Norte de Santander y Cundinamarca (en orden descendente); además indica que el 78,4 % de los casos son reportados para el sexo masculino y el 19,4 % se registraron para el grupo de edad entre los 25 y 29 años(9). Para la semana epidemiológica 42 del 2017, el INS reporta 8.852 casos notificados en el país de VIH(10).

1.1.2. PATOGÉNESIS DEL VIH

1.1.2.1. TRASMISIÓN DEL VIRUS

Las formas como el virus se trasmite se describen brevemente en la tabla 1; en términos de probabilidad de adquirir el virus de una fuente infectada, la transfusión de sangre es la

que presenta mayor probabilidad, seguida por el sexo anal receptivo. El riesgo de transmisión por mordeduras o contacto con saliva es despreciable.(11)

Tabla 1. Mecanismos de transmisión del VIH

MECANISMO DE TRASMISIÓN	EJEMPLO
PARENTERAL	Uso de agujas compartidas. Transfusión de sangre o hemoderivados. Trasplante de órganos y/o tejidos. Contacto accidental con sangre o hemoderivados.
SEXUAL	Relaciones sexuales homo o heterosexuales.
VERTICAL	Intrauterina, Perinatal y durante la lactancia.

Tomado y Adaptado de: Codina C et al. La Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. (4)

1.1.2.2. CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIRUS

El ciclo de vida del VIH está conformado por 7 etapas descritas a continuación (4,6):

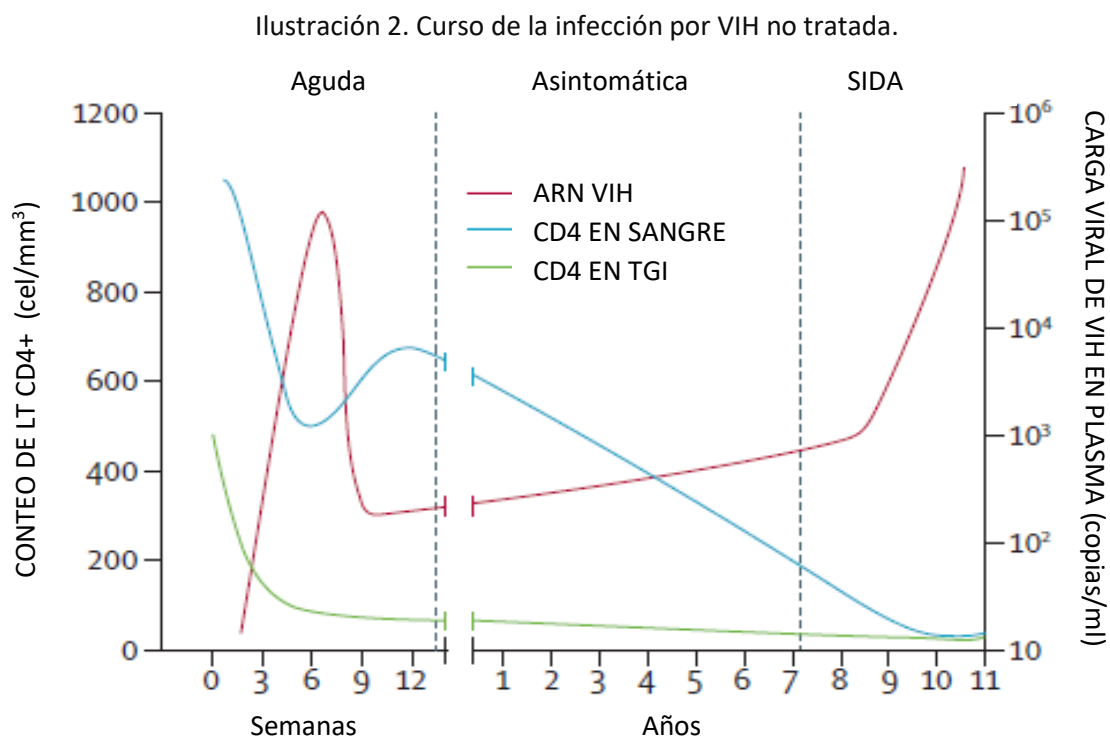
1. Enlace o Fijación: En esta etapa las glucoproteínas de la superficie del virus entran en contacto y se ligan a receptores CD4, CCR5 y CXCR4 de la membrana celular de los linfocitos T CD4+ (LTCD4+).(12)

Además de los LTCD4+, las células con mayor relevancia clínica en la infección por su papel en la respuesta inmune celular activando y/o regulando diferentes tipos de células inmunes por medio de la producción de citoquinas; hay otros blancos de infección del virus, entre los más destacados están los linfocitos T CD8+ cuya principal función es inducir citotoxicidad en las células infectadas o alteradas, las células fagocíticas (monocitos, neutrófilos, macrófagos tisulares), cuya función es la internalización, procesamiento y presentación de antígenos a las células efectoras para la activación de la respuesta inmune, también se ven afectados los astrocitos y las células epiteliales renales.

2. Internalización: Cambios conformacionales de los receptores de membrana y las glucoproteínas permiten la fusión de la membrana viral a la membrana celular de la célula hospedera y la posterior entrada del virus a la célula (4,6).
3. Transcripción inversa: Luego del ingreso del virus a la célula se libera su ARN y con ayuda de su enzima la transcriptasa inversa se forma la primera cadena de ADN viral, sin embargo, para poder integrarse al ADN celular requiere una doble cadena, para esto usa la ribonucleasa H, sintetizándose el ADN pro viral.
4. Integración: El ADN pro viral forma el complejo de integración junto con otros factores de celulares, este complejo le permitirá internarse en el núcleo celular, cuando esto ocurre el virus libera otra de sus enzimas, la integrasa, cuya función es integrar el ADN viral a la cadena de ADN celular.
5. Síntesis de procesamiento del ADN: En esta etapa hay expresión y transcripción de los genes del virus para la síntesis de proteínas necesarias para la formación de nuevos viriones; luego de la transcripción total del ARN viral, el ARN mensajero es llevado al retículo endoplásmico para la traducción.
6. Traducción y maduración: Las proteínas sintetizadas se procesan para poder ensamblarse a viriones maduros, este procesamiento tiene involucrada las proteasas del virus cuya función es separar las cadenas largas de proteína, lo que da lugar al nucleoide que corresponde al ensamble del ARN viral y las proteínas.
7. Gemación: Este nucleoide se desplaza hacia la membrana celular, donde se cubre de la capa lipídica y las glucoproteínas y se libera al intersticio.

1.1.2.3. CURSO DE LA INFECCIÓN

La infección por VIH pasa por 3 estadios en su historia natural, denominados infección primaria, latencia clínica y SIDA. En la ilustración 2 se describe el tiempo en semanas de cada uno de los estadios, así como los niveles de LT CD4+ y la carga viral a lo largo del tiempo, cuando no hay tratamiento antirretroviral.



Tomado y adaptado de: Maartens et al. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention (12)

El primer estadio de primo infección se caracteriza por la diseminación del virus a través de tejidos linfoides y carga viral elevada, aún no es posible detectar anticuerpos específicos para el virus, clínicamente puede cursar con síntomas similares a un síndrome mononucleosido o un estado asintomático.

En la fase de latencia clínica, se identifica una caída en la carga viral en sangre, pero la replicación en tejido linfóide continúa, no hay variaciones importantes en los niveles de LT CD4+ y clínicamente la persona está asintomática o con síntomas mínimos.

La última fase que corresponde al desarrollo del síndrome de la inmunodeficiencia humana SIDA, ocasionado por el deterioro progresivo del sistema inmune provocado por la infección de las células inmunes con posterior pérdida de funcionamiento normal(5), que se refleja en una reducción de la respuesta humoral y celular, lo que conduce a un estado de vulnerabilidad inmunológica en el que la persona es más susceptible de contraer infecciones oportunistas, en esta etapa también se desarrollan síntomas constitucionales (pérdida de peso, astenia, adinamia, entre otros) y la caída de los niveles de LT CD4+ es importante.(4)

1.1.3. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR CRITERIOS CLÍNICOS

El centro de control de enfermedades o el CDC por sus siglas en inglés, estableció una clasificación de la infección dependiendo de criterios clínicos y niveles de LTCD4+ en 1993 actualizada en 2014. En la tabla 2 se describen las diferentes categorías clínicas y los puntos de corte para LTCD4+, aquellas marcadas en rojo clasifican para SIDA.

Tabla 2. Estadificación de la infección por VIH definidos por la CDC.

Categorías Clínicas Categorías CD4+	A Primo infección Linfoadenopatías Sx retroviral agudo	B Cualquiera de las enfermedades descritas**.	C Cualquiera de las enfermedades descritas **
1 ($\geq 500 \mu\text{L}$)	A1	B1	C1
2 (200 – 499)	A2	B2	C2
3 (< 200)	A3	B3	C3

** Listado de enfermedades definidas para las categorías B y C (Ver Anexo A).

Tomado y adaptado de: Codina et al. La Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana y HIV
Classification: CDC and WHO Staging Systems (4,13)

Cabe aclarar que la categoría clínica solo puede aumentar en el tiempo y la categoría de CD4+ es variable dependiendo del control inmune y virológico del paciente.

Otro sistema de estadificación fue desarrollado y revisado por la OMS en 1990 y 2007 respectivamente, el cuál no requiere del conteo de LTCD4+ para estadificar clínicamente y definir casos de VIH, por esta razón es utilizado en muchos países donde no hay acceso y/o disponibilidad a estas pruebas. Este sistema se usa para elegir la terapia antirretroviral y tiene cuatro etapas de clasificación clínica descritas en la tabla 3, que van desde la infección primaria hasta la infección avanzada o SIDA.(13)

1.1.4. METODOS DE DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la infección existen métodos directos e indirectos. En el primer caso encontramos pruebas de laboratorio que identifican la presencia del virus y/o sus componentes, entre ellas están el cultivo viral, la detección de ácidos nucleicos y la presencia de la proteína p24.(4)

Tabla 3. Escala de estadificación clínica de la OMS.

ETAPA CLÍNICA	CONDICIONES CLÍNICAS Y/O SÍNTOMAS
Infección primaria	Asintomático o Síndrome retroviral agudo
Etapas 1	Asintomático o Linfadenopatía generalizada persistente
Etapas 2	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso moderada (< 10%) inexplicable • Infecciones respiratorias recurrentes • Herpes Zoster • Queilitis angular • Úlceras orales recurrentes • Erupciones pruriginosas papulares • Dermatitis seborreica • Onicomycosis
Etapas 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso severa (> 10%) inexplicable. • Diarrea crónica inexplicable (> 1 mes) • Fiebre persistente inexplicable (> 1 mes), > 37,6°C continua o intermitente • Candidiasis oral persistente • Leucoplasia oral vellosa • Tuberculosis pulmonar • Infecciones graves presuntamente bacterianas • Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda • Anemia inexplicable • Neutropenia y/o Trombocitopenia crónica

Tabla 3. (Continuación)

ETAPA CLÍNICA	CONDICIONES CLÍNICAS Y/O SÍNTOMAS
Etapa 4	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de desgaste • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> o bacteriana grave recurrente • Infección crónica por Herpes Simple • Candidiasis esofágica. • Tuberculosis extrapulmonar. • Sarcoma de Kaposi. • Infección por citomegalovirus. • Toxoplasmosis cerebral. • Criptococosis, extrapulmonar. • Encefalopatía por VIH. • Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar. • Sepsis por <i>Salmonella</i> recurrente • Linfoma • Carcinoma de cervix invasivo. • Leishmaniasis atípica diseminada • Nefropatía y/o cardiomiopatía sintomática asociada a VIH.

Tomado y adaptado de: HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems (13)

En el segundo caso se identifica la respuesta inmune al virus, como por ejemplo la detección de anticuerpos específicos o pruebas serológicas, las pruebas de selección como ELISA y las de confirmación como Western Blot (4). La guía de manejo clínico de VIH del ministerio de salud y protección social de Colombia recomienda realizar prueba presuntiva ELISA o prueba rápida de tercera o cuarta generación en adolescentes y adultos en los que se sospeche la infección; dependiendo del resultado de esta prueba el algoritmo de decisión propone diferentes caminos (Ver Anexo B), sin embargo para el caso de que esta prueba resulte positiva se realiza una segunda prueba presuntiva diferente a la primera, si el resultado es positivo se considera diagnóstico de VIH, si no es concluyente se hace una tercera prueba que puede ser carga viral o el Western Blot (14).

1.1.5. SIGNOS, SÍNTOMAS Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Como ya se ha mencionado el paciente infectado con VIH, puede presentar múltiples manifestaciones de la misma y dependen de la patogenia del virus y de la respuesta inmune

del hospedero. Dentro de las manifestaciones clínicas mayormente relacionadas con el virus, encontramos:

- Neumonitis
- Retinopatía microvascular
- Exantema maculopapular
- Enteropatías o úlceras mucosas
- Encefalopatías y neuropatías periféricas
- Nefropatías
- Miocarditis
- Trombopenia
- Artritis
- Síndrome constitucional

Adicionalmente debido a la vulnerabilidad inmunológica, el riesgo de adquirir infecciones oportunistas es mayor, se pueden clasificar en 3 grupos: las que NO causan enfermedad, las que causan enfermedad leve en la persona inmunocompetente vs las que producen enfermedad debilitante en la persona inmunocomprometida.

En general las infecciones oportunistas más comunes en el paciente con VIH son: infecciones parasitarias como la toxoplasmosis cerebral, bacterianas como las neumonías o salmonelosis; infecciones fúngicas como criptococosis, candidiasis, neumocistosis e infecciones víricas como el herpes simple y zoster, el citomegalovirus, y las hepatitis B y C.(4)

Otras patologías asociadas son las neoplasias, estas son más frecuentes en el estadio SIDA, comúnmente se desarrollan el sarcoma de Kaposi, Linfoma No Hodgkin y cáncer de cérvix (4); también están aquellas complicaciones asociadas al tratamiento.

Varias de estas patologías asociadas a la infección por VIH, son registradas en las matrices de información de enfermedad de alto costo, necesarias para hacer análisis epidemiológicos con respecto a las enfermedades que generan más costos socioeconómicos en el sistema de salud del país(15).

1.1.6. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento para la infección por VIH ha venido evolucionando a lo largo de los años, gracias a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos. En la actualidad existen varias alternativas de tratamiento, que buscan retrasar la progresión clínica de la enfermedad, suprimir el virus, recuperar y reestablecer la función inmune de los pacientes. Dentro de los fármacos antirretrovirales encontramos 5 grupos: inhibidores de la transcriptasa inversa Análogos de nucleósidos (ITIN), inhibidores de la transcriptasa inversa NO análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de proteasas (IP), inhibidores de integrasa (II), inhibidores de fusión (IF) y Antagonistas de CCR5 (ACCR5)(16); en la tabla 4 se describen los fármacos de cada grupo (16). Las complicaciones asociadas a los fármacos antirretrovirales son hepatotoxicidad, lipodistrofia, toxicidad mitocondrial, alteraciones metabólicas, nefrotoxicidad, entre otros (4).

Tabla 4. Fármacos disponibles actualmente para el tratamiento de la infección por VIH

GRUPO	NOMBRE GENÉRICO	SIGLA
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN)	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Didanosine • Emtricitabine • Lamivudine • Estavudine • Tenofovir • Zidovudine 	ABC DDI FTC 3TC D4T TDF AZT
Inhibidores de la transcriptasa inversa NO análogos de nucleósidos (ITINN)	<ul style="list-style-type: none"> • Delavirdine • Efavirenz • Etravirine • Nevirapine • Rilpivirine 	DLV EFV ETR NVP RPV
Inhibidores de proteasas (IP)	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir • Darunavir • Fosamprenavir • Indinavir • Lopinavir • Nelfinavir • Ritonavir • Saquinavir 	ATV DRV FPV IDV LPV NFV RTV SQV
Inhibidores de integrasa (II)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolutegravir • Elvitegravir • Raltegravir 	DTG EVG RAL

Tabla 4. (Continuación)

GRUPO	NOMBRE GENÉRICO	SIGLA
Inhibidores de Fusión	• Enfuvirtide	ENF o T-20
Antagonistas de CCR5	• Maraviroc	MVC

Adaptado de: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (16).

1.1.7. RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN

En respuesta a la infección por el virus, el sistema inmune desencadena múltiples acciones en defensa tanto a nivel humoral como celular, para el caso de la primera, hay producción de anticuerpos en contra de antígenos virales (proteínas estructurales y reguladoras), que no es del todo efectiva y favorece el ingreso del virus a las células, así como activación del sistema de complemento mediada por el mismo virus favoreciendo su progresión y extensión. Para el caso de la respuesta celular hay un incremento de la citotoxicidad mediada por LT CD8+ que no solo ataca al virus si no que produce una reducción importante de LTCD4+ y también mediada por *natural killers*, citoquinas y quimioquinas (4).

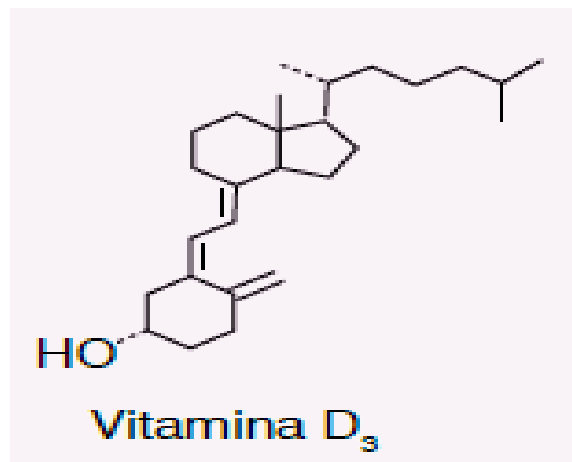
Son múltiples los moduladores del sistema inmune involucrados en las respuestas desencadenadas después de una infección, dentro de los moduladores de gran importancia se encuentran algunos micronutrientes, que participan en diferentes procesos no solo como factores co – enzimáticos si no como moduladores génicos y de transcripción, dentro de los más estudiados se encuentran las vitaminas A, B y D.

1.2. VITAMINA D

1.2.1. DEFINICIÓN

La vitamina D es una pro hormona que pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles, de configuración molecular similar a los esteroides (Ver ilustración 2). En términos generales la función de la vitamina es inducir respuestas fisiológicas en una gran variedad de células que expresan su receptor, lo que explica su participación en numerosos procesos fisiológicos; cuando está en su forma activa actúa a nivel endocrino (Ej. Inhibición de la síntesis de la paratohormona - PTH), paracrino (Ej. Modulación de la diferenciación de monocitos a macrófagos o células dendríticas) y autocrino (Ej. activación de la 25 – hidroxivitamina D₃ al interior de los macrófagos) (2).

Ilustración 3. Estructura molecular de la Vitamina D₃



Tomado de: Zuluaga *et al.* Vitamina D: nuevos paradigmas (2)

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo, la prevalencia reportada de deficiencia de vitamina D está entre el 2% y 90%(17), la mayor contribución a este porcentaje es por parte de personas de raza negra e hispanos, además contrario a lo que se pensaba, que las personas residentes en latitudes mayores eran las más susceptibles a la deficiencia, se ha visto que en latitudes bajas

también se presenta y en porcentajes considerables, demostrando así que mantener los niveles óptimos de la vitamina ya no solo depende de la exposición a sol. (2,17)

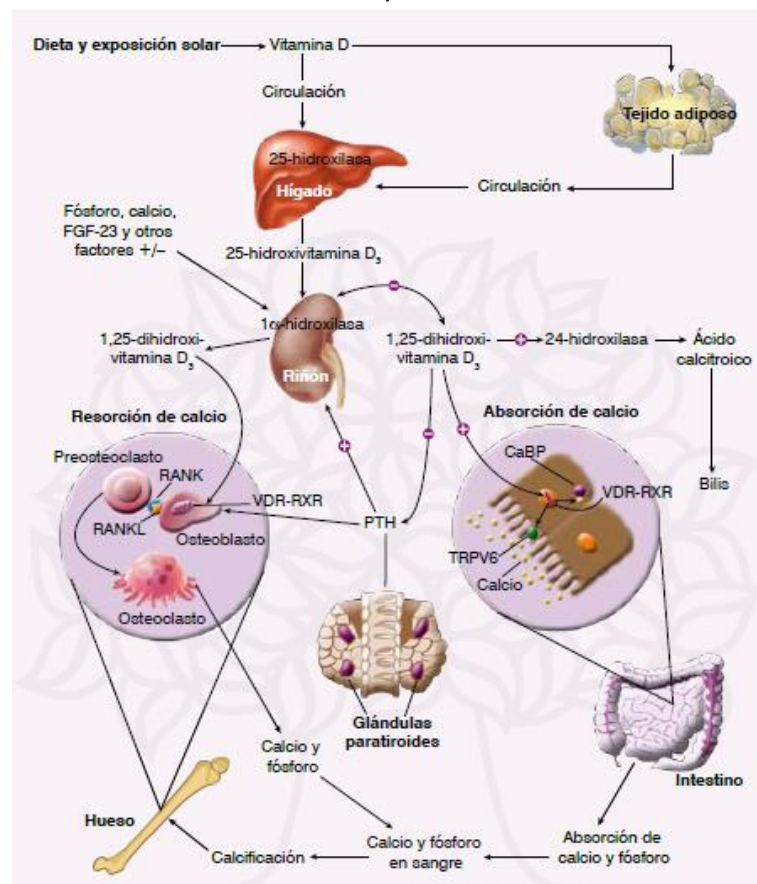
En Colombia no hay estadísticas poblacionales sobre la prevalencia de la deficiencia, sin embargo se han desarrollado estudios que describen prevalencias entre el 11 y 72%(17), estos estudios han sido desarrollado en personas con situaciones clínicas especiales. Por ejemplo el estudio de Molina et al relaciona los niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, encontrando un 71,7% de prevalencia de niveles inadecuados de la vitamina, con mayor porcentaje de insuficiencia, se correlacionó lo anterior con riesgo de fracturas vertebrales e hipertensión arterial (18), otro estudio en esta misma población el 81% de las mujeres presentó niveles subnormales con predominio de mujeres con insuficiencia, relacionado con baja exposición al sol(19) y en pacientes con osteoporosis el estudio de Navarro et al encontró el 55,3% de prevalencia en pacientes con esta enfermedad, asociando el déficit a la misma (20); por último, un estudio realizado en la ciudad de Bogotá en pacientes Diabéticos tipo 2 reportó 68% de prevalencia de insuficiencia, asociada a estrés oxidativo(21).

1.2.3. METABOLISMO

El colecalfiferol o la vitamina D₃ se obtiene a partir de la dieta por fuentes alimentarias que ofrecen dos tipos de provitamina, el 7- dehidrocolesterol y el ergosterol; el primero proveniente de fuentes animales se metaboliza a colecalfiferol y el segundo de fuentes vegetales se metaboliza a ergocalciferol; ambas provitaminas aportan el 10% de la vitamina D₃ requerida en el día, el porcentaje restante proviene de la síntesis epidérmica a partir del 7 – dehidrocolesterol, cuando este precursor se expone a radiación ultravioleta (UV -B) haciendo conversión fotolítica con posterior isomerización térmica (2,22).

Posteriormente el colecalfiferol requiere ser llevado al hígado para empezar el proceso de activación de la hormona, para ello es transportado por la proteínas de unión a la vitamina D o DPB, la cual se fija a la molécula y la transporta por vía sanguínea hasta el hígado, allí al interior de los hepatocitos, se lleva a cabo el primer paso de la activación que consiste en una hidroxilación en el carbono 25 catalizada por varias enzimas que tienen función en el citocromo P450 la más importante es la CYP2R1, dando lugar a la 25 – hidroxivitamina D₃ o calcidiol, ésta a su vez es transportada por la DBP al riñón, allí al interior de las células del túbulo proximal ocurre el último paso de la activación en el cual la enzima 1,25 α hidroxilasa o CYP27B1 (también expresada en placenta, monocitos, macrófagos, células beta del páncreas, entre otros), hidroxila el carbono 1 del anillo, convirtiéndola en la forma activa 1,25 dihidroxivitamina D₃.

Ilustración 4. Ruta de síntesis y metabolismo de la vitamina D.



Tomado de: Zuluaga et al. Vitamina D: nuevos paradigmas (2)

Finalmente, la inactivación de la vitamina puede ocurrir en el riñón o en tejidos que expresen la 24- hidroxilasa, enzima que inactiva la 1,25 dihidroxivitamina D₃, hidroxilando el carbono 24 y produciendo la 1,25,24 trihidroxivitamina D₃ que posteriormente pasará a ácido calcitrioico, forma inactiva y metabolito que se elimina a nivel renal. Es importante aclarar que la 25 – hidroxivitamina D₃ también puede ser inactivada por esta enzima reduciendo así la cantidad disponible para llevar a cabo la activación renal a la forma 1,25. La regulación de metabolismo la vitamina D está influenciada por diversos aspectos y relaciones de retroalimentación positiva y negativa; a continuación los más importantes:

- a. Niveles de calcio sérico: Bajos niveles de calcio, conlleva a un aumento de la producción de paratohormona, la cual induce a nivel renal la expresión de 1 α hidroxilasa, aumentando la activación de la vitamina D, incrementando los niveles de 1,25 hidroxivitamina D.
- b. Niveles de 1,25 hidroxivitamina D: El incremento en los niveles de la vitamina activa, reduce la transcripción para la síntesis de PTH y por retroalimentación negativa se reduce la expresión de la 1 α hidroxilasa; también estimula la producción de 24 hidroxilasa induciendo la inactivación de la vitamina, a fin de evitar la hipercalcemia
- c. Los estrógenos, Calcitonina, prolactina, hormona del crecimiento e insulina, estimulan la activación de la vitamina D.
- d. FGF-23 o factor fosfatúrico, suprime la activación de la vitamina D e induce su inactivación, reduciendo los niveles de la vitamina activa; a su vez esta reducción hace retroalimentación positiva y reduce la síntesis del FGF-23.

1.2.4. FUNCIONES

Las funciones de la vitamina D son múltiples y en diferentes órganos y tejidos, gracias a que estos expresan sus receptores tanto en membrana celular o en el núcleo, dividiendo las acciones en genómicas y no genómicas, las primeras son resultado de la interacción del receptor nuclear VDR (por sus siglas en ingles Vitamin D Receptor) con su ligando, que produce activación del mismo y conduce complejos de transcripción a sitios específicos del

genoma para estimular la síntesis de proteínas, los genes blanco son aquellos que codifican para los siguientes entre otros (2,23):

- Transportadores de calcio y fosfato
- Factor de diferenciación osteoclastogénica.
- 1α – hidroxilasa (Suprime su expresión)
- 24 – hidroxilasa
- Genes implicados en función inmune

En segunda instancia están las acciones rápidas mediadas por receptores VDR de membrana llamadas no genómicas, algunas de ellas son (2,23):

- Absorción de calcio en el intestino rápida.
- Secreción de insulina inducida por los receptores VDR.
- Apertura de canales de calcio y cloro en osteoblastos.
- Migración rápida de células endoteliales.

En todos los órganos y tejidos donde actúa la vitamina D encontramos acciones de ambos tipos, en la tabla 5, se escriben las mismas (2,23,24):

Tabla 5. Funciones de la vitamina D en los diferentes órganos y tejidos que expresan su receptor VRD.

Órgano o tejido	Acción
Intestino	*Incremento de la absorción de calcio y fosforo intestinal *Captación de calcio por transporte activo
Esqueleto	*Desarrollo de placa de crecimiento *Equilibrio entre actividad osteoblástica y osteoclástica *Induce la diferenciación a osteoclastos para incrementar niveles de calcio sérico.
Paratiroides	*Induce la expresión de receptores VDR y de receptores sensibles al calcio sérico. *Modula la producción de PTH evitando incrementos de síntesis y secreción.
Riñón	*Regulación de las enzimas involucradas en su homeostasis *Incremento de la reabsorción de calcio por expresión del canal TRPV5.
Páncreas	*Aumento de la síntesis, secreción y sensibilidad de la insulina.

Tabla 5. (Continuación)

Órgano o tejido	Acción
Sistema Cardiovascular	*Reducción de la inflamación *Mejoría de la función endotelial *Atenuación de la hipertrofia de los cardiomiocitos *Reducción de expresión del gen de la renina, reduciendo así la actividad del sistema renina – angiotensina – aldosterona, contribuyendo a reducir el riesgo de HTA
Sistema Inmune	*Descripción en el Vitamina D y sistema Inmune

Adaptado de: Zuluaga *et al.* Vitamina D: nuevos paradigmas; Holick MF. Vitamin D Deficiency; Prietl *et al.* Vitamin D and immune function (2,23,24)

1.2.4.1. VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

La principal función de la 1,25 – OH es inducir un estado de tolerancia inmune, situación que ocurre con niveles adecuados de 25 – OH en el organismo, y depende de la acción de la vitamina en diferentes tipos celulares tanto del sistema inmune innato como adaptativo.

Sistema inmune innato:

En la inmunidad innata las funciones descritas para la vitamina D se descubren a partir de la suplementación de esta en pacientes con tuberculosis, ya que la forma activa de la vitamina reduce la proliferación del *Mycobacterium*, desde el punto de vista molecular ocurren varias situaciones: Monocitos y macrófagos al reconocer patrones moleculares asociados a patógenos a través de TLR2, incrementan la expresión de los genes codificantes para CYP27B1 y VDR, necesarios para la activación de la vitamina D, uno de los mecanismos que explican este incremento es el aumento de Interferón γ e IL – 4. EL aumento de la activación de 25 – OH a 1,25 OH permite que esta actúe de manera intracrina en los monocitos, conduciendo a un aumento de la expresión de proteínas antimicrobianas como la catelicidina y la defensina β 2, cuya función es desestabilizar las membranas celulares de las bacterias(24–26). Además en macrófagos la vitamina D promueve la autofagia en células que hayan fagocitado el *Mycobacterium tuberculosis*.(26)

La diferenciación de monocitos a macrófagos y/o células dendríticas viene acompañada de una disminución de la expresión de VDR, lo que promueve menor respuesta a los patrones moleculares de microorganismos en comparación con los monocitos.(26)

En células dendríticas la vitamina D inhibe su maduración y modula la presentación de antígenos por las mismas, además disminuye los niveles de MHC- II y la secreción de IL12, pero aumenta la de IL10, lo anterior reduce la presentación de antígenos e incrementa la tolerancia inmune.(24) En células mononucleares del plasma sanguíneo induce la expresión de una matriz de metaloproteinasas, que a su vez conllevan a una secreción de IL – 10 y prostaglandina E2.(26)

Sistema inmune adaptativo:

Tanto en linfocitos T como B, expresan VDR y la enzima 1α hidroxilasa, cuyo aumento de la expresión ocurre cuando las células son activadas, posterior a la presentación de antígenos. En los linfocitos T la vitamina D actúa de manera endocrina (1,25 – OH sistémica que ingresa a las células), intracrina (activación de 25 – OH a 1,25 – OH dentro de la células) y paracrina (1,25 – OH proveniente de monocitos y células dendríticas que ingresa a las células); además encontramos varios blancos de la vitamina activa, los LT *helper*, son uno de los más importantes debido a que reduce su proliferación y modulando la producción de citoquinas pro inflamatorias como INF γ y TNF α , en el caso de células Th1; sin embargo para el subtipo Th2, la vitamina, promueve su proliferación, esto cobra importancia en la respuesta inmune, ya que estas células median la inmunidad humoral y producen las interleuquinas 3,4,5 y 10, las cuales son conocidas por sus propiedades antiinflamatorias, también suprime la transcripción del gen codificante para la IL17, la cual está asociada a la autoinmunidad y al mantenimiento de la inflamación en los tejidos provocando daño a los mismos(24–26).

Su acción en los linfocitos T reguladores, aumenta la proliferación de los mismos e induce la expresión de FOXP3, potenciando la habilidad de estas células en la supresión de la proliferación de otros subtipos de LT colaborando en la modulación de la respuesta inmune.(25)

En los linfocitos B, la 1,25 – OH, inhibe la diferenciación a células plasmáticas y a LB de memoria. También se ha descrito que reduce la producción de inmunoglobulinas y promueve la apoptosis de los LB productores de las mismas.(25–27)

1.2.5. DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Los niveles de vitamina D en el organismo se determinan a partir de la concentración en plasma, y el metabolito seleccionado para la medición de las 25 – hidroxivitamina D₃ debido a que es la que responde tanto al estado de las reservas como el de la suplencia, la 1,25 – hidroxivitamina D₃ no se usa ya que en estados de deficiencia, la PTH incrementa la síntesis de α – hidroxilasa con incremento de la activación de la 25 a 1,25. Los niveles normales de la 25- hidroxivitamina D₃ se consideran entre 30 ng/ml a 150 ng/ml, mayor a esto es considerado toxicidad y valores inferiores se subdividen en insuficiencia y deficiencia: el primero corresponde a niveles entre 20 y 30 ng/ml y el segundo a valores inferiores a 20 ng/ml.(2,23)

Las causas más comunes de la deficiencia de vitamina D están relacionadas con los siguientes aspectos:

- 1) Reducción de la síntesis epidérmica del precursor, ocasionada por: uso de protectores solares que interfieren con la absorción de rayos ultravioleta (RUV), absorción de los RUV por la melanina en personas de piel oscura, reducción de 7 – dehidrocolesterol en la piel con el avance de la edad o por reducción de la exposición a RUV ocasionada por la ubicación geográfica, la estación y/o la hora del día siendo la ideal entre las 10:00 am y las 3:00 pm(28).
- 2) Disminución de la biodisponibilidad, a partir de la dieta por mala absorción grasa o a partir de la retención de la misma en el tejido adiposo de la persona en obesidad.

- 3) Incremento de su catabolismo mediado por medicamentos como anticonvulsivantes, glucocorticoides o antirretrovirales, que inducen su inactivación a ácido calcitriolico.
- 4) Baja ingesta alimentaria, bajo consumo de alimentos fuente de los precursores de la vitamina D o por lactancia materna (leche materna no es fuente de la vitamina)
- 5) Falla hepática, que conlleva a una reducción en primera hidroxilación de la vitamina.
- 6) Incremento de la excreción renal de la vitamina ligada a su proteína transportadora, como en el caso del síndrome nefrótico.
- 7) Enfermedad renal crónica, que reduce la producción de α – hidroxilasa por incremento del FGF – 23 inducido por la hiperfosfatemia, pero además en estadios avanzados no hay producción de la 1,25 hidroxivitamina D₃
- 8) Causas hereditarias del raquitismo (ej. mutación en el gen de la α – hidroxilasa) y otros trastornos adquiridos (ej. Hiperparatiroidismo primario e hipertiroidismo).

1.2.6. FUENTES DE VITAMINA D

La vitamina D puede ser ingerida a través de la dieta o sintetizada en la piel, en el primer caso lo ideal es consumir alimentos que sean considerados fuente de la vitamina tanto por su cantidad como por su disponibilidad en la tabla 6 se listan los alimentos fuente tanto naturalmente como fortificados. Para el caso de la síntesis dérmica se requiere una exposición solar de brazos y piernas sin barreras físicas ni químicas entre 5 y 30 minutos al día entre las 10:00 pm y las 3:00 pm 2 veces por semana, el tiempo de exposición varía según la latitud, la hora del día, la estación y la sensibilidad de la piel (2,23,28). Sin embargo, en Colombia el Ministerio de ambiente debido a la alta intensidad de RUV del país, recomienda exposición solar fuera de la franja horaria descrita. (24)

Tabla 6. Fuentes alimentarias de la vitamina D.

Alimentos fuentes de vitamina D		
Fuente Natural	Cantidad de alimento	Contenido de vitamina D ₃
Salmón silvestre	100 g	(600 – 1000 UI D ₃)
Salmón de cría	100 g	(100 – 125 UI D ₃ o D ₂)
Bagre o Pez Gato crudo	100 g	(500 UI D)
Sardinas enlatadas	100 g	(300 UI D ₃)
Atún enlatado	100 g	(230 UI D ₃)
Trucha Arcoiris cruda	100 g	(155 UI D)
Aceite de hígado de bacalao	5 ml	(400 – 1000 UI D ₃)
Yema de huevo	1 und	(20 UI D ₂ o D ₃)
Champiñones frescos	100 g	(100 UI D ₂)
Champiñones secos al sol	100 g	1600 UI D ₂
Fuente Fortificada		
Leche fortificada	8 oz	(100 UI D ₃)
Fórmula láctea infantil	8 oz	(100 UI D ₃)
Jugo de Naranja fortificado	8oz	(100 UI D ₃)
Yogurt fortificado	8oz	(100 UI D ₃)
Cereales fortificados	1 porción	(100 UI D ₃)
Fuente Fortificada		
Kola Granulada (MK) [®]	10 g	(400 UI D ₃)
Ensure (Abott) [®]	57,5 g	(200 UI D ₃)
Glucerna (Abott) [®]	57,5 g	(200 UI D ₃)
Centrum (Pfizer) [®]	1 tableta	(200 UI D)
Biocalcium (MK) [®]	1 sobre	(200 UI D ₃)

Alimentos fuente de vitamina D, con el contenido de la misma por porción de alimento. Tomado y adaptado de: (2,29–31)

1.3. VIH Y VITAMINA D

En la fisiopatogénesis de la infección por VIH existen varios actores uno de los más importantes es el componente inmunológico, es por ello que se ha sugerido que inmunomoduladores endógenos son claves en el proceso infeccioso; entre ellos la vitamina D, aunque su papel en la infección sigue siendo controvertido y recientemente estudiado (22).

El papel inmunomodulador de la vitamina D está dado por su interacción con el VDR que permite la translocación de la vitamina al núcleo donde forma un complejo llamado

calcitriol – VDR – RXRA (Receptor del ácido retinico) que funciona como factor de transcripción, que reconoce y se une a elementos de respuesta a la vitamina D, que inician el proceso transcripcional para genes que codifican tanto para la homeostasis mineral, la proliferación celular y la modulación de la respuesta inmune. De este último punto se conoce su acción sobre la respuesta inmune contra el *Mycobacterium tuberculosis*, ya que induce la transcripción del gen que codifica para la catelicidina un antimicrobiano que participa en la eliminación de la bacteria, también modula la relación de los linfocitos Th1 y Th2, inhibiendo los primeros y con ello reduciendo la producción de citoquinas (22).

En el caso de la infección por VIH estudios han relacionado la densidad mineral ósea, los niveles de CD4+, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la progresión de la enfermedad en relación con los niveles séricos de vitamina D encontrando resultados contradictorios (22,32,33). Sin embargo, el efecto protector de la vitamina contra la infección por VIH está relacionado con las siguientes situaciones, estudiadas en fases agudas de la infección:

- La inducción de la expresión de genes codificantes para antimicrobianos HBD-2 y HBD-3 (genes que se encuentran altamente expresados en la mucosa oral de individuos expuestos al virus sexualmente que aún no son seropositivos) además de la catelicidina, que tendrían un efecto protector a nivel intracelular y no contra los viriones. (22,32)
- Promoción de un estado antiinflamatorio por la inhibición del factor NF-κB y las citosinas de Th1, que promueve estado tolerogénico en células dendríticas y un aumento de células T reguladores, que permite controlar la replicación viral (22,32).

Aún no se tiene claro cuál podría ser el papel de la vitamina en estadios más avanzados de la enfermedad desde el punto de vista inmunológico.

Por otra parte el rol de la infección en el metabolismo de la vitamina D cobra importancia por los factores que se han asociado a alteraciones en su metabolismo, entre ellos uno de las más importantes son los fármacos antirretrovirales que incrementan el metabolismo de la vitamina D y afectan su hidroxilación o potencian su desactivación vía citocromo P450, tanto a nivel hepático como renal, esto induce alteraciones de la mineralización ósea

y estados inflamatorios, relacionados con enfermedad cardiovascular y Diabetes Mellitus II (33–35).

En una revisión sistemática realizada en el 2014 por Ordoñez, se encontraron los siguientes efectos no óseos relevantes asociados a bajos niveles de vitamina D, principalmente en el rango de insuficiencia en pacientes con VIH: aumento del riesgo de falla virológica, del riesgo de progresión a SIDA y anemia, así como aumento de la recuperación inmunológica (incremento de CD4+); también encontró estudios de asociación con enfermedad arterioesclerótica y vaginosis bacteriana. Esta misma revisión concluye que a la fecha no hay suficientes estudios para recomendar el screening de vitamina D en los pacientes con VIH ni la suplementación rutinaria, sin embargo si sugiere que deben considerarse estas prácticas debido a la evidencia del efecto del déficit de vitamina D sobre el desarrollo de enfermedades crónicas, que también son de presentación frecuentes en pacientes con VIH (36).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad hay evidencia que constata que los problemas nutricionales son frecuentes en los pacientes con VIH y el estado nutricional es un factor que influye en la progresión de la enfermedad (37). Dentro de los problemas nutricionales encontramos deficiencias de micronutrientes, dentro de los cuales se estudian las vitaminas A y D, de esta última se conoce su participación en múltiples procesos fisiológicos incluida la respuesta inmune tanto innata como adquirida (2,25), funciones que están deterioradas en pacientes inmunocomprometidos como en pacientes infectados con VIH. Se ha descrito con anterioridad que estos pacientes son susceptibles de desarrollar deficiencias nutricionales, entre ellas se menciona la deficiencia de vitamina D, aunado a que se ha encontrado alta prevalencia de esta hipovitaminosis en pacientes infectados y se ha relacionado con pérdida de la densidad mineral ósea, osteoporosis, aumento del riesgo cardiovascular, posibles influencias sobre conteo de LTCD4+ así como en la respuesta inflamatoria; sin embargo los estudios no son completamente concluyentes y los resultados son controvertidos, coincidiendo en la necesidad de desarrollar más estudios en torno al el papel de la vitamina D en la infección por VIH y sus variables asociadas (22,33,34,38–41).

En Colombia se desconoce los niveles de micronutrientes en pacientes infectados con VIH entre ellos la Vitamina D y no se han descrito alteraciones en sus niveles ni relaciones de estos con variables clínicas, metabólicas e inmunes involucradas; adicional a lo anterior las guías de manejo clínico de la enfermedad no son claras y ofrecen poca información sobre la intervención nutricional que deben recibir estos pacientes como parte integral del tratamiento por parte de los equipos interdisciplinarios de salud.

Conforme a lo anterior se plantean las siguientes preguntas: **¿Cuál es el estado de la vitamina D sérica en pacientes con diagnóstico de VIH? y ¿Están relacionados los niveles de vitamina D con variables clínicas, metabólicas y del estado nutricional de estos pacientes?**

3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el manejo nutricional de las patologías ha tomado importancia por la estrecha relación que existe entre la buena nutrición y la respuesta a las enfermedades, la infección por VIH no está lejos de esta premisa, estudios previos han develado la importancia de un buen estado nutricional en pacientes con VIH para la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad(37). Uno de los componentes del estado nutricional adecuado, es mantener los niveles de micronutrientes dentro de los rangos ideales, en personas con infección por VIH se ha identificado una relación entre los niveles de micronutrientes con la función del sistema inmune y la progresión de la enfermedad, de hecho se ha estudiado la relación entre la ingesta de vitaminas (A y D) con los niveles de CD4+ encontrándose una correlación positiva(40). Sin embargo los estudios que determinen niveles séricos de las vitaminas en especial de la vitamina D, micronutriente que se ha descrito tienen acciones importantes en el sistema inmune(2,23,25), y que lo relacionan con parámetros del sistema inmune, se han desarrollado en África, Oriente, Europa y algunos en Estados Unidos(34,38,39,42). En Latinoamérica pocas investigaciones se han desarrollado con respecto al tema, principalmente en Brasil como el estudio de Cohelo et al y en Colombia no se han desarrollado. (35)

Dentro de los estudios que han determinado los niveles de vitamina D se ha encontrado relación entre las deficiencias de estas vitaminas con respecto a manifestaciones clínicas y/o complicaciones propias del paciente con VIH como la pérdida de densidad mineral ósea, sin embargo no se ha descrito ampliamente relaciones entre alteraciones metabólicas, estado inmunológico, diagnóstico de infecciones oportunistas, estado nutricional y otras variables de relevancia clínica en esta población.

Debido a lo anterior se considera importante desarrollar estudios en la población colombiana que den cuenta del estado actual de pacientes diagnosticados con VIH en

diferentes etapas del tratamiento y de la enfermedad para poder contribuir al desarrollo de conocimiento sobre la importancia de los micronutrientes, que permita enriquecer los protocolos y guías de manejo clínico y nutricional de esta patología.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar y establecer posibles relaciones entre el nivel sérico de vitamina D y variables clínicas, inmunes, metabólicas y nutricionales en una cohorte de pacientes adultos con diagnóstico de VIH que asisten a un IPS en Bogotá en el año 2016 - 2017.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar demográficamente la población de estudio.
- Determinar los niveles séricos de la 25 – hidroxivitamina D₃ en pacientes diagnosticados con VIH.
- Identificar el perfil metabólico: perfil lipídico, glicemia en ayunas y creatinina sérica en la población de estudio
- Identificar el perfil inmune: conteo de linfocitos CD4+ y la estadificación de la infección en la población de estudio
- Identificar el perfil nutricional: peso, índice de masa corporal, antropometría de brazo, perímetro abdominal, consumo de suplementos, en la población de estudio
- Identificar si existen posibles correlaciones entre los niveles de 25 – hidroxivitamina D₃ y las variables clínicas, inmunes, metabólicas y nutricionales de los pacientes

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio es observacional, de corte transversal.

5.2. POBLACIÓN

La población objetivo de este estudio son los pacientes adultos diagnosticados con VIH, quienes asisten a un programa de atención especial para esta patología, en una IPS privada del nororiente de Bogotá (Servicios y Asesorías en Infectología- SAI) durante el 2016 y 2017.

5.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al finalizar la recolección de datos, se completó una base de datos con 163 pacientes, de los cuales 2 no fueron tomados en cuenta por los criterios de exclusión, quedando 161 pacientes; superando por 40 pacientes, el mínimo establecido por el proyecto (120). De los 161 pacientes, se lograron recolectar todos los datos de las variables estudiadas de 132 pacientes.

Posteriormente se realizó una prueba de poder estadístico para evaluar el tamaño de muestra, para ello se usó el coeficiente de correlación de la exposición solar con los niveles de vitamina D del estudio de Etminani-Esfahani et al, que correspondió a $\rho = 0,268$ (43) y se estableció un modelo en el que el poder de la muestra de 132 pacientes con todas las variables diligenciadas fue de 87% (ver Anexo C).

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se incluyeron en el estudio los pacientes inactivos en el programa al momento de la recolección de datos, que a la fecha de toma y registro de los niveles de vitamina D estaban paralelamente consumiendo suplementos de la vitamina en dosis terapéuticas (Dosis superiores al requerimiento nutricional diario definido para adultos entre 600 y 800 UI).

5.5. VARIABLES A ANALIZAR

Las variables a analizar en el estudio son extraídas de la historia clínica (HC), en ningún momento es parte de la investigación la toma de muestras o medidas para obtenerlas, por lo anterior se aclara que los datos son obtenidos de acuerdo al protocolo institucional de atención y seguimiento del paciente.

Tabla 7. Variables evaluadas

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
edad	Continua	En años
Sexo	Nominal	M o F
Raza	Nominal	Afrocolombiano, Blanco, Otros
zona de residencia	Nominal	Nombre del lugar
Estrato socioeconómico	Ordinal	De 0 a 6
¿Cuántos minutos al día se expone al sol brazos y/o piernas sin barreras físicas?	Continua	Minutos/día
Realiza mínimo 150 min/sem de actividad física	Nominal	(0: no; 1: si)
Tabaquismo activo	Nominal	(0: no; 1: si)
Paquetes/año	Discreta	--
¿Consumo de alcohol de riesgo?	Nominal	(0: no; 1: si)
Hace cuánto fue el Dx de VIH	Continua	--
Dx de diabetes mellitus 2	Nominal	(0: no; 1: si)
Dx de enfermedad renal crónica	Nominal	(0: no; 1: si)
Tiene o ha tenido tuberculosis	Nominal	(0: no; 1: si)
Conteo cd4 al Dx de VIH	Continua	cél/μl
Conteo cd4 actual	Continua	cél/μl
Carga viral al dx de VIH	Continua	copias/ml

Tabla 7. (Continuación)

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
Carga viral actual	Continua	copias/ml
Estadificación al dx	Nominal	A1, A2, A3; B1, B2, B3; C1,C2,C3.
Estadificación actual	Nominal	A1, A2, A3; B1, B2, B3; C1,C2,C3.
Tiene tratamiento antirretroviral actual	Nominal	(0: no; 1: si)
Cuántos esquemas de antirretrovirales ha tenido	Discreta	N° de esquemas Registro HC*
Tipo de esquema de TARGA actual	Nominal	1: 1 ITINN+ 2 ITIN; 2: pi + 2 ITIN; 3: ii + 2 ITIN; 4: Otros
Esquema de TARGA actual	Nominal	Nombre de fármacos
Hace cuánto tiene el esquema actual	Continua	En años
Uso de tenofovir	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de zidovudina	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de efavirenz	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de inhibidores de proteasas	Nominal	(0: no; 1: si)
Tiempo de uso de tenofovir	Continua	En años
Tiempo de uso de zidovudina	Continua	En años
Tiempo de uso de efavirenz	Continua	En años
Tiempo de uso de inhibidores de proteasas	Continua	En años
Uso de anticonvulsivantes	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de glucocorticoides	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de estatinas	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de fibratos	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de metformina	Nominal	(0: no; 1: si)
Uso de insulina	Nominal	(0: no; 1: si)
Suplencia de hormona tiroidea	Nominal	(0: no; 1: si)
Linfocitos totales	Continua	Cel/ μ l
Glicemia en ayunas	Continua	mg/dL
Triglicéridos en sangre	Continua	mg/dL
Colesterol total en sangre	Continua	mg/dL
Colesterol LDL en sangre	Continua	mg/dL
Colesterol HDL en sangre	Continua	mg/dL
Creatinina sérica	Continua	mg/dL
Peso	Continua	en kilogramos
Talla	Continua	en centímetros
IMC	Continua	Kg/m ²

Tabla 7. (Continuación)

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
Déficit nutricional según peso usual	Nominal	0: Sin déficit, 1: Déficit Leve, 2: Déficit Moderado, 3: Déficit Severo
Perímetro de brazo	Continua	en cm
Pliegue de tríceps	Continua	en mm
Circ. muscular del brazo	Continua	en cm
Área muscular del brazo	Continua	En mm ²
Perímetro abdominal	Continua	en cm
Consume suplementos nutricionales actualmente	Nominal	(0: no; 1: si) multivitamínicos o fórmulas completas
Ha consumido suplementos nutricionales	Nominal	(0: no; 1: si) multivitamínicos o fórmulas completas
Niveles séricos de 25 OH vitamina d	Continua	ng/ml

5.6. CLASIFICACIÓN DE VARIABLES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS

Todas las medidas corporales han sido tomadas por la estudiante de maestría en la consulta de nutrición del programa, en la cual es la nutricionista dietista encargada de la atención a los pacientes desde hace 1 año, dichas medidas hacen parte del seguimiento nutricional integral y el procedimiento de toma de las mismas se describe a continuación y hace parte del protocolo de atención nutricional de la institución.

Tabla 8. Procedimiento de toma de medidas antropométricas.

Medida	Procedimiento
Peso	<ol style="list-style-type: none"> 1) Se solicita al paciente retirar la mayor cantidad de ropa posible, zapatos, objetos pesados de los bolsillos y otros elementos que puedan afectar la medida. 2) El paciente debe subirse a la báscula y mantenerse en bipedestación soportando el peso del cuerpo en ambos pies, con los brazos a los costados y mirando al frente. 3) Se hace la lectura de la medida registrada en el equipo y se repite de nuevo la medición.
Porcentaje de cambio de peso	$\% \text{ de Cambio de peso} = \frac{\text{Peso usual} - \text{Peso actual}}{\text{Peso usual}} * 100$ <p>La clasificación depende del % y tiempo en el cual ha ocurrido el cambio del peso.</p>
Talla	<ol style="list-style-type: none"> 1) Se solicita al paciente retirar los zapatos y accesorios del cabello en caso de que los esté usando. 2) Se ubica el paciente de pie de espaldas al tallímetro verificando que repose talones, glúteos, espalda y cabeza contra el mismo. 3) Se ubica el plano de Frankfort para garantizar la ubicación correcta de la cabeza. 4) Con ayuda de un instrumento que tenga 90° en alguno de sus lados (para evitar lecturas erróneas) se hace la lectura de la talla, ubicándolo sobre el vértice de la cabeza; y se repite la lectura por duplicado.
Circunferencia de cintura	Esta es una medida que permite evaluar el riesgo cardiovascular de los adultos, se halla ubicando el punto medio entre la cresta ilíaca y la última costilla flotante del paciente, ambos puntos sobre la línea media axilar y se toma la circunferencia en este punto.
Circunferencia media del brazo	<ol style="list-style-type: none"> 1) Se descubre el brazo no dominante del paciente, el profesional se ubica a espaldas del paciente y posiciona el brazo flexionado a 90° 2) Con ayuda de una cinta métrica se toma la distancia entre la apófisis del acromio y el olecranon, se ubica el punto medio entre ambos y se marca con un lápiz corporal 3) Se ubica la cinta métrica de manera horizontal sobre la marca del punto medio y se toma el registro de la circunferencia media del brazo por duplicado.

Tabla 8. (Continuación)

Medida	Procedimiento
Pliegue de tríceps	<ol style="list-style-type: none"> 1) Se descubre el brazo no dominante del paciente, el profesional se ubica a espaldas del paciente y posiciona el brazo flexionado a 90° 2) Con ayuda de una cinta métrica se toma la distancia entre la apófisis del acromio y la fosa radial y se ubica el punto medio entre ambos y se marca con un lápiz corporal una línea en la parte posterior del brazo a la misma altura. 3) Se toma el pliegue cutáneo sin tomar musculo haciendo pinza con los dedos índice y pulgar, luego con ayuda de un adipómetro se mide el pliegue un cm por debajo de la pinza, se repite el procedimiento por duplicado.
Circunferencia muscular del brazo (CMB)	<p>Se calcula a partir del PT y CB la fórmula definida es:</p> $CMB = CB - (0.314 * PT)$

Tomado y adaptado del Protocolo institucional de atención al paciente con VIH. (44)

En el caso de las variables metabólicas son tomadas de los resultados de laboratorios solicitados periódicamente (cada 6 meses mínimo) a los pacientes y que son tomados en el mismo laboratorio cada vez, de acuerdo a protocolo de la institución. A continuación, se describen los métodos bajo los cuales se hace la determinación de las diferentes variables de acuerdo al reporte de los laboratorios de los pacientes (Tabla 9):

Tabla 9. Variable metabólica y método de determinación

Parámetro	Método de determinación
Colesterol Total	Espectrofotometría
Colesterol de alta densidad HDL	Espectrofotometría
Colesterol de baja densidad LDL	Espectrofotometría
Creatinina sérica	Cinética
Triglicéridos	Espectrofotometría
Glicemia en Ayunas	Espectrofotometría
Carga viral – Cuantificación de ácidos nucleicos de RNA de VIH – 1	PCR en tiempo real
Linfocitos totales y LT CD4+	Citometría de flujo
25 hidroxí Vitamina D	Electro quimioluminiscencia

Adaptado del Protocolo institucional de atención al paciente con VIH (44)

Para el análisis y clasificación de las variables metabólicas y nutricionales se usarán los siguientes patrones de referencia, establecidos para el adulto y adulto mayor:

5.6.1. INDICE DE MASA CORPORAL

El índice se calcula dividiendo el peso del sujeto entre el cuadrado de la talla en metros. Para el adulto menor de 64 años se seguirá la clasificación establecida por la resolución 2465 de 2016 del Ministerio de salud y protección social(45); para el adulto mayor de 64 años se usarán los puntos de corte establecidos por la OMS(46).

5.6.2. ANTROPOMETRÍA DEL BRAZO

Se usarán las tablas de percentiles establecidas por Frisancho, para la evaluación de perímetro de brazo, pliegue de tríceps, circunferencia muscular del brazo y área muscular del brazo. Posteriormente se determina el estado de las reservas corporales como en exceso, déficit o adecuado.(47)

5.6.3. PERÍMETRO ABDOMINAL

Para el adulto menor de 64 años se siguió la clasificación establecida por la resolución 2465 de 2016 del Ministerio de salud y protección social(45); para el adulto mayor de 64 años se usaron los puntos de corte establecidos por la OMS.(46)

5.6.4. PERFIL LIPÍDICO

Para los niveles de triglicéridos, colesterol y sus fracciones, se usarán los puntos de corte establecidos por *“Guidelines for dyslipemias treatment: adult treatment panel III”* (ATP III).(48–51)

5.6.5. GLUCEMIA EN AYUNAS

Para determinar alteraciones en los niveles de glucosa en sangre, se usaron los puntos de corte establecidos para prediabetes y diabetes de la asociación americana de Diabetes o por sus cifras en ingles ADA en las últimas guías publicadas para el manejo integral de la enfermedad.(52,53)

5.6.6. NIVELES DE 25 – OH VITAMINA D3

Los niveles de vitamina D en sangre se clasificaron de acuerdo a nivel de suficiencia, insuficiencia y deficiencia definidos por ≥ 30 ng/ml, < 30 ng/ml, < 20 ng/ml respectivamente. (33,35,38,39)

5.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN Y DATOS

La recolección de la información de las HC se inició el mes de Mayo y finalizó el mes de Agosto del 2017, la recopilación y digitación estuvo a cargo de la estudiante de maestría y el manejo de los datos estuvo únicamente a cargo de la misma. Se realizaron dos revisiones a la base de datos por parte del jefe del programa de atención.

La información fue recolectada siguiendo las siguientes pautas: se tomó la información de una sola fuente dependiendo de las variables, para las variables metabólicas e inmunes se revisaron las copias de los resultados de laboratorios del paciente, las antropométricas fueron tomadas únicamente de las evoluciones nutricionales del paciente y en los casos en los que el paciente no contaba con valoración nutricional reciente se decidió tomar el último peso y talla registrado de las evoluciones de medicina general y/o infectología, con el fin de evitar demasiada pérdida de información, de estas fuentes también se revisó el estado clínico y los fármacos prescritos. Los datos tomados fueron los más actualizados y cercanos a la toma del laboratorio de 25 – hidroxí vitamina D.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el Software STATA versión X, en primera instancia se hace un análisis descriptivo univariado de las variables de interés, para las variables

cualitativas se construyeron tablas de frecuencias y se analizó el comportamiento general. Paso seguido se crearon gráficos de barra o torta para representarlas.

En el caso de las variables cuantitativas, se hicieron los cálculos de valor mínimo, máximo, media, moda, mediana, varianza y desviación estándar, luego se crearon histogramas y boxplots (caja de bigotes) para algunas de las variables.

Dentro de este primer análisis se encuentran las variables necesarias para realizar la caracterización demográfica de la población.

Una vez hechos los análisis univariados se calculó el coeficiente de correlación biserial para variables categóricas y el coeficiente de correlación Spearman, prueba específica para datos no paramétricos, a través de ellas se buscó cuantificar el nivel de relación lineal que existe entre las variables, tomando como p significativa menor a 0,2, para luego desarrollar una regresión lineal donde se tomó como p significativa $< 0,05$. El coeficiente de correlación es una estadística que toma valores entre -1 y 1, siendo -1 una fuerte relación lineal negativa y 1 una fuerte relación positiva. Por el contrario, si la correlación toma el valor de 0, entonces la relación lineal entre las variables es nula. Posteriormente se desarrolla un modelo predictivo con 2 variables de interés, los detalles se ampliarán en la sección de resultados.

5.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio es considerada una investigación sin riesgo, de acuerdo con la resolución 8430 de 1993, y por lo tanto no se consideraba necesario aplicar consentimiento informado; el estudio fue realizado bajo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos dispuestos en la declaración de Helsinki y las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS) en colaboración con la organización mundial de la salud.

El proyecto de investigación recibió aprobación por parte al comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá, con el Acta de evaluación N° 006 – 052 – 17 del 27 de Abril de 2017.

6. RESULTADOS

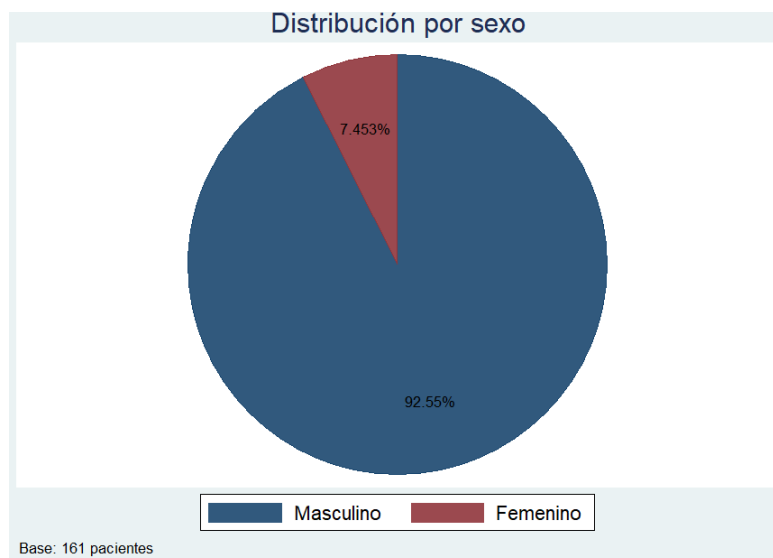
6.1. PARTICIPANTES

El objetivo primario de este estudio fue determinar y establecer posibles relaciones entre el nivel sérico de vitamina D y variables clínicas, inmunes, metabólicas y nutricionales en una cohorte de pacientes adultos con diagnóstico de VIH que asisten a un programa de atención especial en una IPS en Bogotá entre el año 2016 y 2017. Se recolectaron datos de 161 pacientes provenientes de dicho programa que cumplieron con los criterios de elegibilidad del estudio.

6.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En el estudio se recolectó información sobre el sexo y edad de todos los sujetos registrados hasta la fecha. La distribución de los pacientes reclutados se muestra en la gráfica 1.

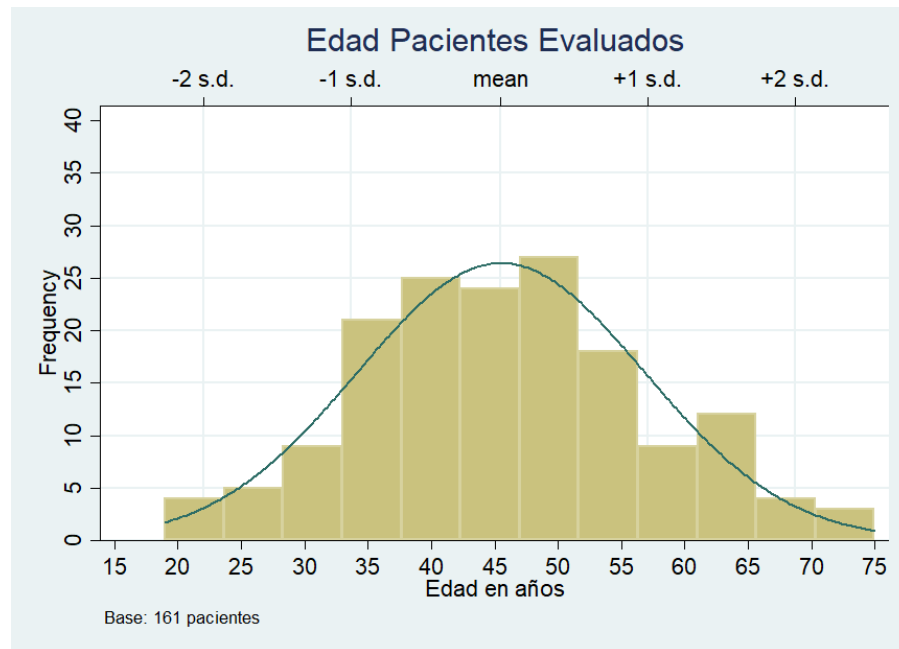
Gráfica 1. Distribución por sexo



Gráfica 1: Distribución por sexo de los 161 pacientes analizados; 92.55% (149) fueron hombres.

Con respecto a la edad al momento de la inclusión en el estudio, esta presentó una distribución normal (Prueba de Shapiro Wilk con valor $p=0,765$) con una media de 45,48 años y una desviación estándar de 11,34 años, la edad mínima fue de 19 años y la edad máxima de 75 años. (Gráfica 2). Adicionalmente la mediana de la edad fue de 45 años (Rango Intercuartílico de 17 años con $p25=38$ años y $p75=53$ años respectivamente).

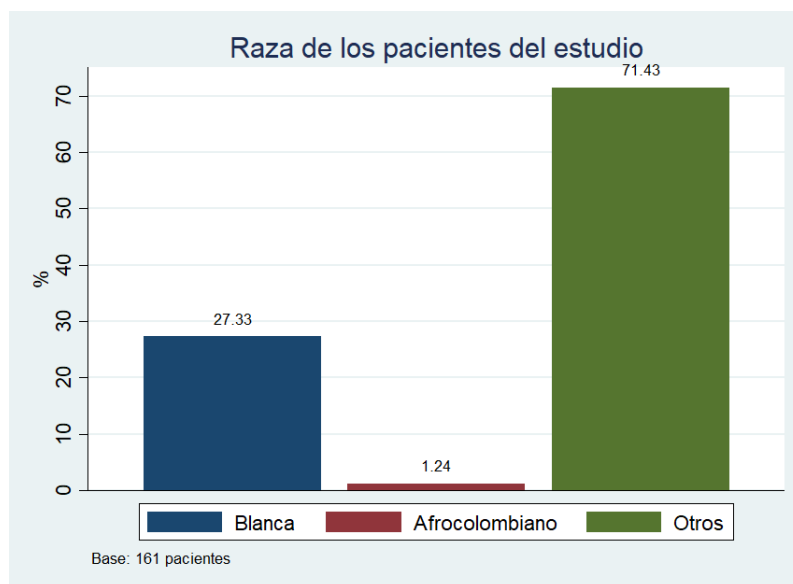
Gráfica 2. Distribución de la Edad



Gráfica 2: Distribución por edad de los 161 pacientes analizados. El 53% de los pacientes se encuentra entre el $p25$ y $p75$.

En cuanto a la raza, 71,43 % de los sujetos está incluido en el grupo de otros, que corresponden a los mestizos, mulatos, zambos y/o indígenas (115 individuos de un total de 161 registros), le sigue la raza “blanca” con 44 sujetos (27,33%) y la raza “afrocolombiana” con 2 sujetos (1,24%). (Gráfica 3)

Gráfica 3. Distribución de la raza



Gráfica 3: Distribución por raza de los 161 pacientes analizados. 71,43% corresponde a 115 pacientes con raza diferente a blanca o Afrocolombiana, 27,33% corresponde a 44 pacientes con raza blanca y 1,24% corresponde a 2 pacientes Afrocolombianos.

Referente a la ciudad de residencia permanente, Bogotá es la ciudad con más sujetos en el estudio siendo 131 sujetos (81,37%), le sigue Soacha (Cund) con 4 sujetos (2,48%), Facatativá (Cund) con 3 sujetos (1,86%, Sopó (Cund) y Fusagasugá (Cund) cada una con 2 sujetos (1,24%). El mayor porcentaje de la población vive en estratos 2 y 3, siendo el segundo el más predominante.

6.3. HÁBITOS DE VIDA

La exposición al sol de los pacientes reclutados se indaga en consulta y es definida como *“¿cuantos minutos al día se expone al sol de manera directa sin barreras físicas entre las 6 am y las 6 pm?”* en promedio los 132 sujetos que aportaron datos se expusieron al sol 19,25 minutos al día (DE= 43,35 minutos), cabe resaltar que la mediana de minutos de exposición es de cero con un máximo de 300 minutos.

Concerniente a la parte de actividad física, consumo de alcohol y cigarrillo se tienen los siguientes datos (tabla 10). Se destaca la proporción de pacientes que realizan actividad física (37,23% con 51 sujetos).

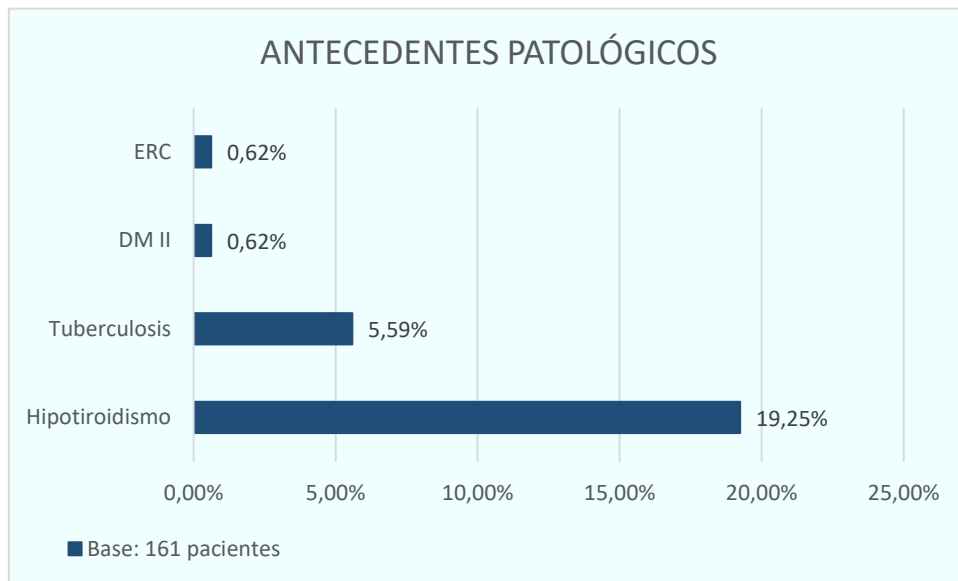
Tabla 10. Datos referentes a hábitos de vida

Hallazgos	Frecuencia	%	N
Actividad física	51	37,23	137
Consumo de alcohol	2	1,24	161
Tabaquismo activo	17	10,56	161

6.4. COMORBILIDADES Y ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

De los 161 registros, cabe resaltar los antecedentes de: hipotiroidismo (31 casos; 19,25%) tuberculosis (9 casos; 5,59%) y diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica cada una con 1 caso (0,62%) como las patologías más frecuentes.

Gráfica 4. Patologías Evaluadas



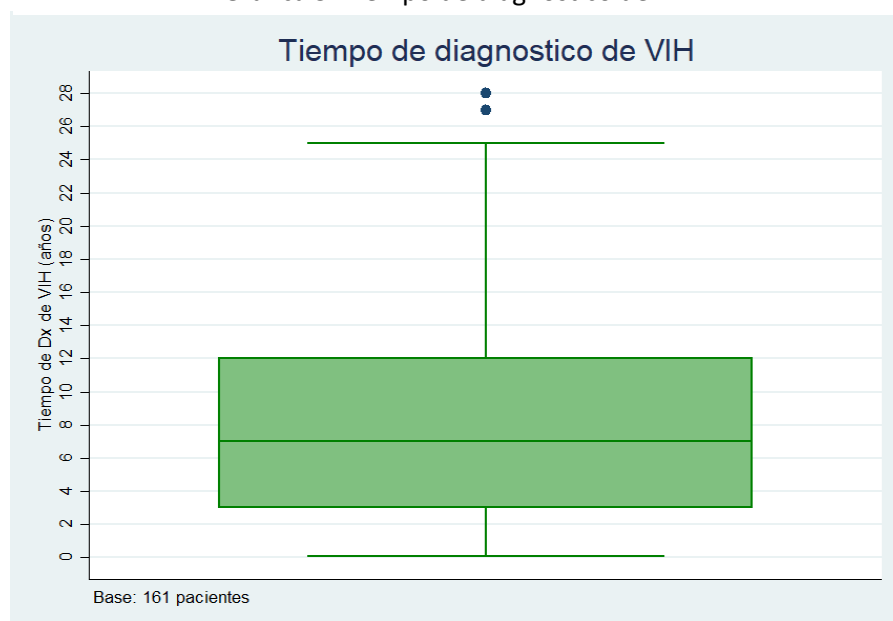
Gráfica 4: Prevalencia de comorbilidades de los 161 pacientes analizados. El 19,25% corresponde a 31 pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo, el 5,59% corresponde a 9 pacientes diagnóstico de Tuberculosis y el 0,62 % corresponde a 1 paciente con diabetes mellitus tipo 2 y 1 paciente con enfermedad renal crónica.

6.5. INFECCIÓN POR VIH Y DATOS RELACIONADOS

6.5.1. Diagnóstico de VIH

Con respecto al tiempo de diagnóstico de los pacientes del estudio se tienen los siguientes datos (Gráfica 5 y Tabla 11).

Gráfica 5. Tiempo de diagnóstico de VIH



Gráfica 5: Blox plot de la distribución los pacientes según el tiempo que llevan diagnosticados para 161 pacientes.

EL mayor porcentaje de los pacientes se encuentra entre los 3 y 12 años; los datos atípicos corresponden a dos pacientes con 27 y 28 años de diagnóstico.

Tabla 11. Descriptivo tiempo de diagnóstico

Variable	N	Promedio	DE	p25	Mediana	p75	Min	Max
Tiempo (en años) del dx de VIH	161	8,23	6,3	3	7	12	0,08	28

6.5.2. Terapia antirretroviral

Al indagar sobre el número de pacientes con tratamiento antirretroviral en la actualidad se tuvo que el 95,65% de los pacientes estaban siendo tratados con TAR. Adicionalmente el 52,17% de los pacientes han tenido un esquema de TAR desde el momento del

diagnóstico a la fecha de la revisión de HC, siendo este el número de esquemas más frecuente, seguido de dos esquemas (22,98%) y por último el 6,83% que han recibido tres esquemas. Los datos desagregados del número de esquemas que han sido prescritos se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Número de esquemas de TAR desde el momento del diagnóstico

# Esquemas TAR	N
0	8
1	84
2	37
3	11
4	5
5	6
6	1
ND	9
Total	161

En cuanto a los tratamientos antirretrovirales prescritos, en la tabla 13 se describe la proporción por cada tipo de esquema de TAR.

Tabla 13. Tipos de esquema de TAR prescritos

Esquema TAR actual	Tipo de esquema	Frecuencia	%
Sin esquema	0	8	1.86
1 ITINN + 2 ITIN	1	91	56.52
PI + 2 ITIN	2	47	29.19
II + 2 ITIN	3	11	6.83
Otro tipo de esquema*	4	4	2.48
Total	--	161	100.00

*Otro tipos de esquemas corresponden a: 3 ITIN o 1 ITIN+1 ITINN +II o ITIN+IP+II o 2 IP+ ITINN

Dentro de los esquemas prescritos los 5 más frecuentes con sus proporciones respectivas son: TDF+FTC+EFV (29%), AZT+3TC+EFV (21%), ABC+3TC+EFV (15%), TDF+FTC+ATV+RTV (14%) y AZT+3TC+NVP (12%).

La duración promedio de un esquema de TAR es de 4 años, los pacientes sin esquema corresponden a: 5 pacientes *naïve* al momento de la toma de los niveles de la vitamina D, 1 paciente considerado control elite y 2 pacientes con adecuado recuento de CD4+ a los que no se les ha iniciado tratamiento por voluntad propia.

6.5.3. Clasificación de VIH y estadificación de la enfermedad

Con respecto el estadio de la enfermedad según la clasificación del CDC, se registraron los datos de la tabla 14, el número de valores perdidos en la clasificación al diagnóstico (ND), es consecuencia de la ausencia del registro en la HC; el estadio A1 considerado el de menos gravedad presenta la mayor proporción con un total de 51 pacientes al diagnóstico y 72 en el momento de revisión de la historia clínica.

Tabla 14. Estadificación de la enfermedad

Clasificación	Al diagnóstico		Actual	
	n	%	N	%
ND	39	24,22	4	2,48
A1	51	31,68	72	44,72
A2	29	18,01	33	20,5
A3	9	5,59	5	3,11
B1	1	0,62	4	2,48
B2	5	3,11	4	2,48
B3	4	2,48	0	0
C1	1	0,62	12	7,45
C2	2	1,24	21	13,04
C3	20	12,42	6	3,73
Total	161	100	161	100

6.5.4. Conteo actual de CD4+, linfocitos totales y carga viral

El conteo de CD4+ y la carga viral de los pacientes se revisó tanto para el momento del diagnóstico como para el último conteo registrado, en consecuencia se encontró que el 75,26% de los sujetos (121) presenta carga viral indetectable en la actualidad, en la tabla

15 se describe el conteo de CD4+ actual, y con respecto a esto, el 57,7% de los pacientes (93) presentan un conteo actual mayor de 500 cel/mm³, el 37,8 % (61) presenta conteo entre 200 y 499 cel/mm³ y el 4,34% (7) un conteo menor de 200 cel/mm³.

Tabla 15. Descripción del conteo de CD4+ al momento de la revisión de HC.

Variable	n	Promedio	DE	p25	Mediana	p75	Min	Max
Linfocitos CD4+	161	586,97	254,49	441	561	725	63	1647
Linfocitos totales	160	2296,94	692,44	1864	2227	2695	857	5470

Con respecto a los linfocitos totales, más del 50% de la muestra presenta recuentos superiores a 1500 cel/mm³, con una media de recuento que se considera normal.

6.6. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Referente a terapias farmacológicas diferentes al TAR usadas por los pacientes del estudio se destaca el uso de Levotiroxina (19,25% de 161 pacientes) y fibratos (8,07% de 161 pacientes); el uso de estatinas, anticonvulsivantes, corticoesteroides e hipoglucemiantes tienen porcentajes inferiores al 1%.

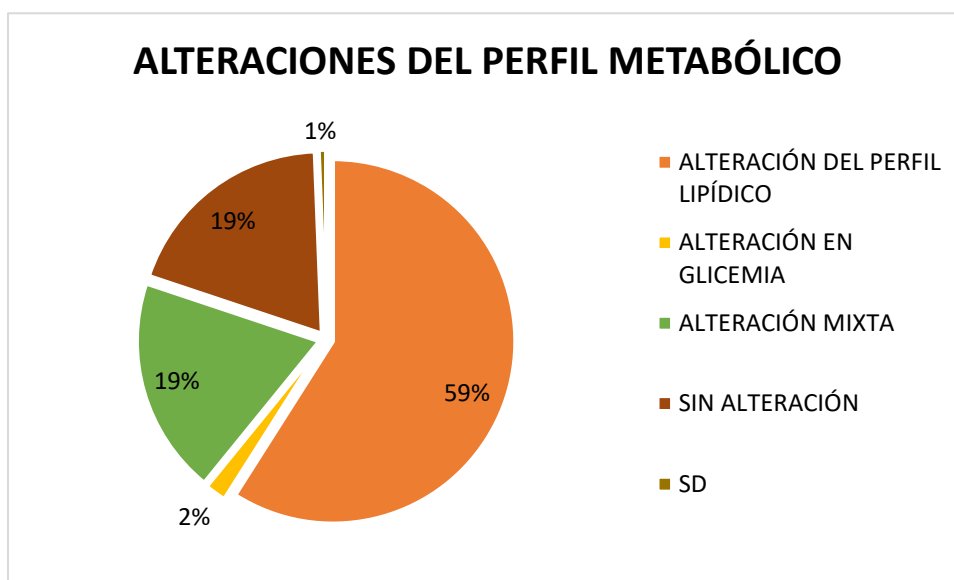
6.7. PERFIL METABÓLICO

En cuanto al perfil metabólico (tabla 16), encontramos que aproximadamente el 80% de la población presenta alguna alteración metabólica, siendo más prevalentes las dislipidemias y dentro de ellas la mixta (Ver tabla 17 y gráfica 6).

Tabla 16. Descriptivo de resultados de laboratorio

Variable	N	Media	DE	p25	p50	p75	Min	Max
Glicemia	161	94,24	11,49	87,00	94,00	99,00	70,00	170,0
Triglicéridos	160	199,36	91,39	129,00	187,00	255,00	48,00	472,0
Colesterol total	160	200,16	46,09	172,50	200,00	225,50	17,00	338,0
Colesterol LDL	160	119,21	33,55	97,00	114,50	140,00	32,00	239,0
Colesterol HDL	160	47,14	12,44	38,50	45,00	53,50	17,00	82,0
Creatinina	161	1,03	0,21	0,91	1,01	1,12	0,55	2,80

Gráfica 6. Distribución porcentual de la clasificación de perfil metabólico



Gráfica 6: Distribución de paciente según alteración metabólica, el 59% representa a 95 pacientes que presentan únicamente alguna alteración del perfil lipídico, el 19% corresponde a 31 pacientes con alteración del perfil lipídico e hiperglicemia y a 31 pacientes sin alteración, el 2% constituye 3 pacientes con hiperglicemia y el 1% un paciente sin información completa de su perfil metabólico.

Tabla 17. Clasificación de perfil metabólico

TIPO DE ALTERACIÓN		N°	%
ALTERACIÓN DE LA GLICEMIA	HIPERGLICEMIA	3	2
	HIPERTRIGLICERIDEMIA	11	7
ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO	HIPERCOLESTEROLEMIA	19	12
	HIPOLIPEMIA HDL	16	10
	DISLIPIDEMIA MIXTA	49	30*
ALTERACIÓN MIXTA	HIPERGLICEMIA CON DISLIPIDEMIA MIXTA	24	15
	HIPERGLICEMIA CON HIPERCOLESTEROLEMIA	5	3
	HIPERGLICEMIA CON HIPERTRIGLICERIDEMIA	2	1
SIN ALTERACIÓN		31	19
SIN DATO REGISTRADO		1	<1

Con respecto a la creatinina y tomando en cuenta el punto de corte usado por el laboratorio que procesa las muestras (0,8 a 1,3 mg/dL), hay 6 pacientes con creatinina superior al límite máximo de los cuales el que presenta el valor de creatinina máximo está

diagnosticado con ERC (2,8 mg/dL). En cuanto al recuento total de linfocitos encontramos que la media y mediana de los pacientes se encuentra dentro de niveles normales.

6.8. ASPECTOS NUTRICIONALES

6.8.1. Antropometría

A continuación se presenta en la tabla 18 el descriptivo de las medidas antropométricas y sus respectivas clasificaciones:

Tabla 18. Medidas antropométricas.

Variable	n	Promedio	DE	p25	Mediana	p75	Min	Max
Peso (Kg)	161	69,98	10,23	64,00	69,30	76,40	48,60	101,10
Talla (m)	161	1,69	0,07	1,66	1,70	1,74	1,51	1,89
IMC (Kg/m²)	161	24,41	3,13	22,46	24,09	26,23	16,37	33,98
CB (cm)	131	29,92	3,12	28,00	29,90	31,90	22,50	41,00
PT (mm)	131	9,97	5,67	6,00	9,00	12,00	3,00	31,00
CMB (cm)	131	15,89	13,37	--	23,91	27,30	--	35,66
AB (mm²)	131	4257,87	3727,28	--	5609,44	7402,68	--	13376,94
AMB (mm²)	131	3437,19	2999,88	--	4549,07	5931,20	--	10118,92
AGB (mm²)	131	841,65	959,76	--	672,30	1358,18	--	4993,14

IMC: índice de masa corporal, CB: Circunferencia del brazo, PT: pliegue de tríceps, CMB: Circunferencia muscular del brazo, AB: Área del brazo, AMB: Área muscular del brazo, AGB: Área grasa del brazo

Al analizar la clasificación del IMC y el porcentaje de cambio de peso en relación al peso usual referido del paciente, se obtuvieron los siguientes resultados: (Tabla 19 y 20)

Tabla 19. Clasificación de IMC de los pacientes evaluados

Clasificación del IMC	Frecuencia	%
DNT leve	4	2.48
DNT moderada	2	1,24
Normal	97	60.25
Sobrepeso	52	32,30
Obesidad	6	3.73

Tabla 20. Clasificación porcentaje de cambio de peso

Déficit nutricional según %PU	Frecuencia	%
Sin déficit	117	72,7
Déficit leve	9	5,59
Déficit moderado	2	1,24
Déficit severo	3	1,86
No Dato	30	18,63

Es importante resaltar el bajo porcentaje de pacientes con situaciones de malnutrición, de hecho el 60,25% de los pacientes presenta IMC normal, seguido por un 32,3% de pacientes con malnutrición por exceso en clasificación de sobrepeso. Con respecto al déficit nutricional evaluado por el porcentaje de cambio de peso con respecto al peso usual, se tiene que más del 70% de los pacientes no presenta déficit nutricional al momento de la revisión de la HC.

Con respecto a la circunferencia de cintura, se presentan los siguientes hallazgos, la media es de 87, 26 cm (DE: $\pm 9,45$ n=135), con un valor mínimo de 65 cm y máximo de 112,7, en la clasificación para determinar obesidad abdominal, el 63% de los pacientes no presentan obesidad abdominal.

El análisis descriptivo de la antropometría del brazo (Tabla 21 y 22) arroja que tanto para reserva grasa, cómo para reserva muscular, el mayor porcentaje de los pacientes se encuentra entre el percentil 10 y 90, lo que indica reservas adecuadas para edad y sexo, según las tablas de Frisancho y NANHES III; resultados compatibles con los de la clasificación del IMC.

Tabla 21. Clasificación reserva grasa

Área Grasa del brazo	Porcentaje
Reserva normal (10 \leq p \leq 90)	61,54
Reserva baja (5 \leq p \leq 10)	11,54
Reserva muy baja (p<5)	23,85
Reserva alta (p>90)	3,08
TOTAL	100

Tabla 22. Clasificación reserva muscular

Área Muscular del Brazo	Porcentaje
Reserva normal (10 \leq p \leq 90)	75,38
Reserva baja (5 \leq p \leq 10)	5,38
Reserva muy baja (p<5)	11,54
Reserva alta (p>90)	7,69
TOTAL	100

6.8.2. Consumo de suplementos nutricionales

Para finalizar, se evaluó el uso de suplementos nutricionales previos a la toma de los niveles de vitamina D (3 meses antes) y de uso en la fecha de toma de muestra para el examen, cuya característica principal era contener vitamina D en su formulación, pero sin exceder un aporte diario de 800 UI de la vitamina, los suplementos y/o complementos nutricionales más comunes fueron Ensure®, Tarrito Rojo® y Centrum® obteniéndose que la proporción de pacientes con este tipo de suplementos no supera el 11% (Tabla 23).

Tabla 23. Uso de suplementos nutricionales

Uso de suplementos nutricionales	Frecuencia	%
Previo	23	7,01
Actual	34	10,37

N: 161

6.9. VITAMINA D SÉRICA

6.9.1. Análisis descriptivo

El análisis descriptivo de la variable respuesta de este estudio (Tabla 24), arroja una media de 28,12 ng/ml (DE: 10,37), y en la tabla 25 se encuentra discriminada la clasificación de los niveles de vitamina D, encontrando que el 60,87% de los pacientes presenta niveles bajos de la vitamina, con predominio de insuficiencia.

Tabla 24. Descripción de niveles de vitamina D séricos

Variable	N	Promedio	DE	p25	p50	p75	mín	Máx.
25 - OH	161	28,12	10,37	20,92	27,74	34,54	7,29	58,31

Tabla 25. Clasificación de niveles de vitamina D séricos

Clasificación	Frecuencia	%
Deficiencia (< 20 ng/ml)	37	22.98
Insuficiencia (20 ng/ml – 29,99 ng/ml)	61	37.89
Suficiencia (> 30 ng/ml)	63	39.13
Total	161	100.00

6.9.2. Correlación y regresión lineal

Con el fin de determinar y establecer posibles relaciones entre el nivel sérico de vitamina D y variables clínicas, inmunes, metabólicas y nutricionales en una cohorte de pacientes adultos con diagnóstico de VIH que asisten a un IPS en Bogotá en el año 2016 – 2017, se estableció un análisis de correlación entre los niveles de vitamina D y las variables consignadas en la historia clínica de los pacientes evaluados, la tabla 26 muestra los resultados de dicha correlación. Resaltan como variables correlacionadas significativamente la exposición solar, triglicéridos y colesterol total.

Tabla 26. Correlación de Vitamina D con variables de importancia

Variable	Correlación ro ⁺	Valor p*
Edad	0,1005	0,2048
Sexo	-0,0179	0,8216
Exposición solar	0,3503	<0,0001*
Hipotiroidismo	-0,0423	0,5939
Diagnóstico de VIH	-0,1205	0,1278*
Conteo de CD4+ actual	-0,0161	0,8364
Carga viral actual	-0,0173	0,8274
Terapia antirretroviral actual	0,0141	0,8586
Tipo de terapia antirretroviral actual	-0,1059	0,1882*
Duración de TARGA actual	-0,1543	0,05*
Uso de AZT	-0,1074	0,1751*
Uso de EFV	0,0916	0,2478
Uso de ATV	0,0113	0,8866
Uso de DRV	0,0096	0,9042
Uso de LPV	-0,0083	0,9171
Uso de RTV	0,075	0,3442
Uso de TDF	0,1434	0,0696*
Tiempo de uso de TDF	-0,041	0,606
Tiempo de uso de AZT	-0,0721	0,3636
Tiempo de uso de EFV	-0,1353	0,087*
Tiempo de uso de inhibidores de proteasa	-0,0405	0,6096
Creatinina Sérica	0,1151	0,146*
Triglicéridos	-0,1934	0,014*
Glicemia	0,0329	0,6797
Colesterol total	-0,1363	0,085*

Tabla 26. (Continuación)

Variable	Correlación ro ⁺	Valor p*
IMC	-0,097	0,2209
Clasificación AMB	-0,0189	0,8312
Clasificación AGB	0,0888	0,3149
Perímetro abdominal	-0,0622	0,4736
Recuento de linfocitos totales	-0,1666	0,0352*

*Se escogieron variables con un valor $p < 0,2$ para el modelo de regresión;

+ Correlación de Spearman

Si se toma $p < 0,05$ para evaluar significancia de la correlación encontramos que la exposición solar, la duración del TARGA actual, los triglicéridos y el recuento de linfocitos totales, son las variables que presentan correlaciones significativas, la primera con una relación directa baja y las tres últimas con relaciones inversas muy bajas según el valor de rho; sin embargo se escogieron variables con $p < 0,2$ para estimar un primer modelo de regresión que se muestra en la tabla 27, de este modelo resalta la significancia de la exposición solar ($\beta = 0,0847055$; valor $p < 0,0001$) y los niveles de creatinina ($\beta = 8,647607$; valor $p = 0,028$) en cuanto a las variables continuas; con respecto a las variables discretas el tipo de TAR tiene un valor p cercano a 0,05 (valor $p = 0,06$), TGC, CT y tiempo de DX no entran en el modelo full por ser posibles variables de confusión a pesar de su correlación inicial significativa.

Tabla 27. Modelo de regresión full

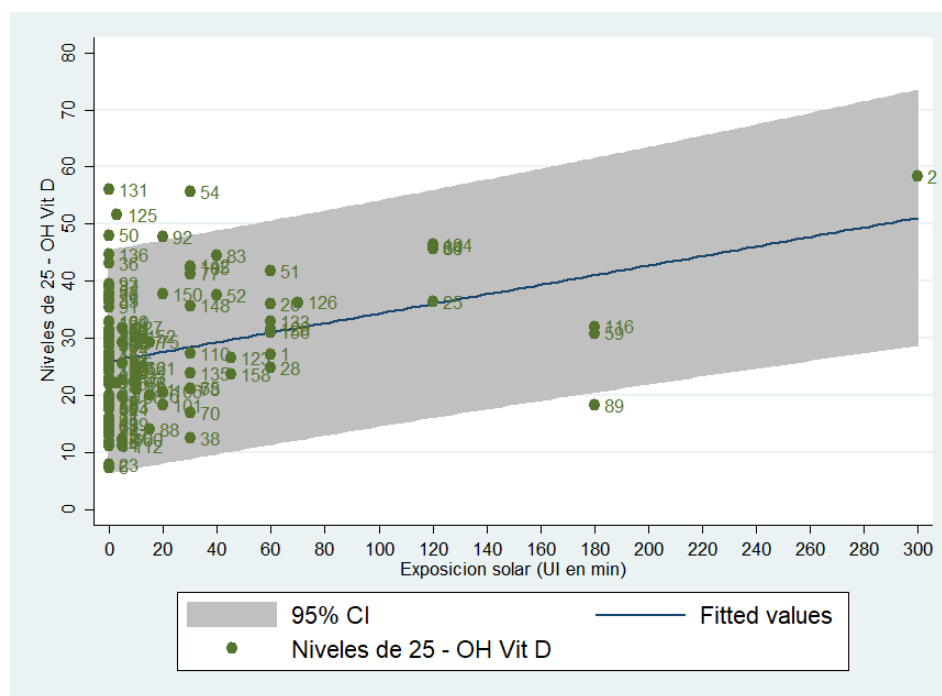
25 OH	Coeficiente	Error Estándar	T	P>t	[95% intervalo de confianza]	
Exposición solar	0,0851	0,0189	4,5	0,000	0,0477	0,1225
Linfocitos totales	-0,0020	0,0012	-1,74	0,084	-0,0043	0,0003
Tipo de esquema						
1 NNRTI + 2 NRTIs	0,0433	6,6361	0,01	0,995	-13,0981	13,1846
PI + 2 NRTIs	0,1657	6,7541	0,02	0,98	-13,2093	13,5408
II + 2 NRTIs	-5,8669	7,2543	-0,81	0,42	-20,2325	8,4986
Otro	-19,6846	9,9990	-1,97	0,051	-39,4853	0,1161
Creatinina	11,5710	4,1404	2,79	0,006	3,3720	19,7700
Constante	19,2800	8,0262	2,4	0,018	3,3858	35,1741

Un análisis de residuales de este modelo indicó que era adecuado, por lo tanto, se usa un método *backward* para evaluar las variables que definitivamente deben permanecer en el modelo, con un punto de corte de 0,05 para la eliminación de variables. Los resultados se muestran en la tabla 28 y gráficas 7,8 y 9.

Tabla 28. Modelo de regresión reducido

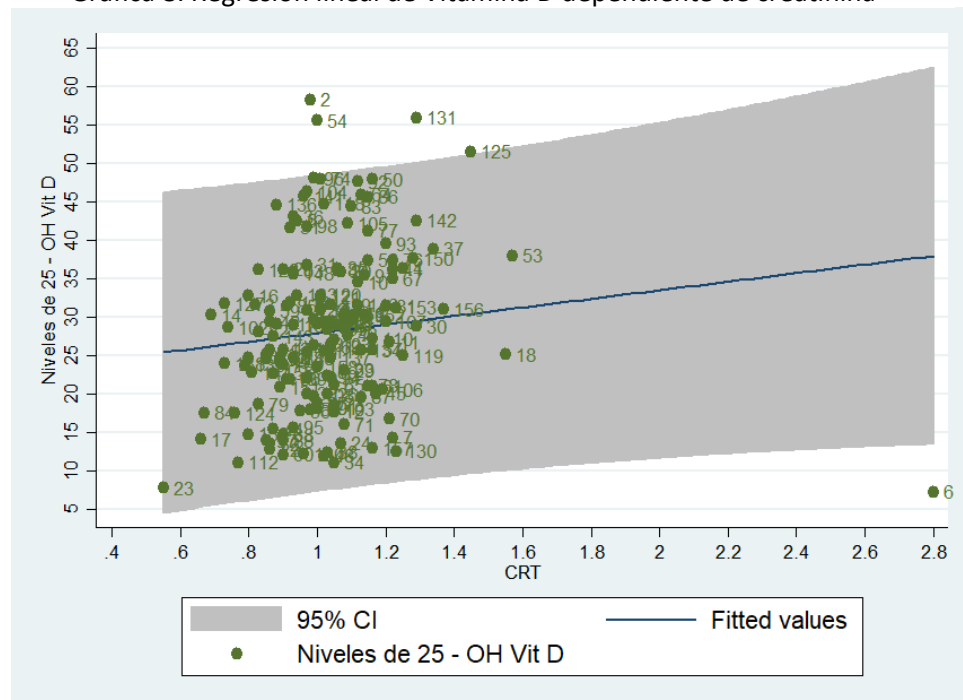
25 OH	Coeficiente	Error Estándar	T	P <0,05	[95% intervalo de confianza]	
Exposición solar	0,0911816	0,019187	4.75	<0.0001	0.053214	0.1291491
II + 2 ITIN	-9.310259	3.128052	-2.98	0.003	-15.50011	-3.120408
Creatinina	9.438927	3.810221	2.48	0.015	1.899188	16.97867
Constante	16.90027	3.973048	4.25	<0.0001	9.038324	24.76222

Gráfica 7. Regresión lineal de Vitamina D dependiente de exposición solar



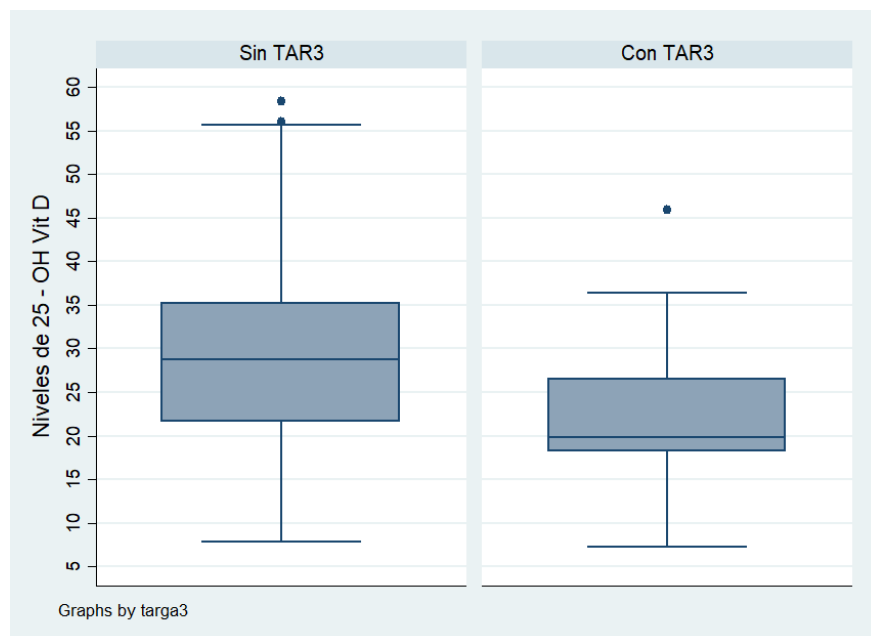
Regresión lineal de la relación entre exposición solar en minutos con los niveles de vitamina D en ng/ml, y dispersión de los datos del estudio en verde

Gráfica 8. Regresión lineal de Vitamina D dependiente de creatinina



Gráfica 8: Regresión lineal de la relación entre creatinina sérica en mg/dl con los niveles de vitamina D en ng/ml, y dispersión de los datos del estudio en verde.

Gráfica 9. Regresión lineal de Vitamina D cuando hay uso de TAR3 = II + 2 ITIN



Gráfica 9: Box plot, de los niveles de vitaminada D de los sujetos, cuando tienen TAR tipo 3 y cuando tienen otro tipo de TAR.

El modelo reducido presenta unos índices AIC y BIC menores al modelo full (Tabla 29) y un test de máxima verosimilitud muestra que el mismo es adecuado (valor $p=0,1322$).

Tabla 29. Test de verosimilitud

Modelo	Observaciones	II NULL	II MODEL	DF	AIC	BIC
Reducido	132	-495.6872	-481.2591	4	970.5182	982.0494
Full	131	-492.3915	-475.0333	12	974.0665	1008.569

Por otro lado, un análisis de residuales refleja que: son normales (valor p Shapiro Wilk= 0,1973), son homoscedásticos (valor p Breusch-Pagan= 0,0695) y no existe colinealidad (valor VIF promedio= 1,07). Adicionalmente en el Anexo D se observan los valores de residuales versus apalancamiento donde sobresale el paciente N° 6, quien es el paciente con el nivel de vitamina D mínimo, creatinina máxima y el único con diagnóstico de ERC de la muestra.

Con este modelo se realiza una predicción de los niveles de vitamina D para un paciente con exposición solar adecuada (60 minutos) y que use un tipo de TARGA 3 “II + 2 NRTIs”; lo cual permite ver que el uso de este tipo de esquema, aun cuando la exposición solar referida sea adecuada, reduce los niveles de vitamina D a insuficiencia y que el uso de otro tipo de esquemas presenta niveles de vitamina D cercanos al punto de corte mínimo para ser considerado suficiente.

Tabla 30. Predicción de niveles de vitamina D con exposición solar adecuada.

Esquema de TAR ajustado a 60 min	Xb*	lb**	ub**
Otros esquemas	31,87	29,55	34,19
II + 2 NRTIs	24,80	19,09	30,51

*xb = Linear Prediction; [lb , ub] = [95% Confidence Interval]

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La vitamina D ha cobrado interés debido a su participación en procesos inmunes además de sus clásicas acciones óseas, es por ello que se ha investigado su papel tanto en enfermedades crónicas no transmisibles como en enfermedades infecciosas que incluyen la infección por VIH. En una revisión sistemática realizada por Ordoñez en 2014 (36), donde se investiga sobre los efectos no óseos de la vitamina D en pacientes con VIH, se encuentran asociaciones de bajos niveles de la vitamina con mayor progresión a SIDA, mala respuesta inmunológica con la terapia antirretroviral, anemia, vaginosis bacteriana, aterosclerosis e inflamación. El estudio de la relación de la vitamina D con diferentes variables clínicas, inmunes y de comorbilidades se ha desarrollado en diferentes países, sin embargo en América Latina los estudios son escasos y principalmente llevados a cabo en Brasil (35,54).

La prevalencia de la deficiencia en la población de pacientes con VIH presenta un rango amplio y varía desde 9% hasta 93%(55), en un estudio multicéntrico que incluyó a Brasil, Haití y Perú, se encontró una prevalencia general de bajos niveles del 49% y específicas para los países mencionados del 23%, 27% y 34%, respectivamente (56).

En nuestro estudio se encontró una prevalencia total de bajos niveles del 60,8%, más alta que la descrita para los países descritos previamente, con un porcentaje de deficiencia de 22,8% tomando como punto de corte menos de 20 ng/ml, en el estudio multicéntrico la prevalencia de deficiencia fue del 16% en toda la población, sin embargo este estudio hace una clasificación adicional de deficiencia severa (< 10 ng/ml), cuyo porcentaje de pacientes corresponde al 2%, esta clasificación también es hecha por otros estudios (54,55,57–59). La media de niveles de vitamina D en los diferentes estudios oscila entre 15,8 y 38,4 ng/ml (43,60), para la muestra de este estudio la media es de 28,12 ng/ml.

Dentro de las variables asociadas a bajos niveles de vitamina D, resalta en primer lugar la exposición solar, debido a la importancia fisiológica de la exposición a rayos UVB para la síntesis dérmica de la vitamina D, el estudio reporta la variable cómo minutos de exposición solar al día referidos por el paciente, sin embargo hay otros métodos de determinación de la exposición solar dentro de los que destaca el índice solar (fracción del área de la superficie del cuerpo expuesto multiplicado por el número de horas de exposición al sol por semana) y el índice UV (medida sencilla de la intensidad de la radiación UV en la superficie terrestre y un indicador de su capacidad de producir lesiones cutáneas(61)), esta variable no es tomada en cuenta con frecuencia en los estudios, de ahí a que en la literatura revisada se hayan encontrado pocas investigaciones. (43,57,59,62) Para nuestro estudio, la correlación de Spearman encontró asociación directa significativa con el tiempo de exposición solar ($\rho=0,35$), el coeficiente es más alto del reportado en el estudio de Etminani-Esfahani *et al.* $r=0,268$ ($p=0,009$) (43), además con una media de exposición solar de 60 min, superior a la encontrada en nuestro estudio (19,25 min) (43), para ambos casos la variable fue referida por los pacientes. Los estudios que midieron la exposición solar de otra forma, encontraron los siguientes resultados: el estudio de Cabral *et al.* realizado en Brasil, encuentran asociación positiva del índice solar con los niveles de la vitamina de manera independiente(62); por otro lado, Klassen *et al.*, encontraron que los niveles de vitamina D son mayores cuando el índice UV es más alto (57).

Los estudios que no evaluaron exposición solar como variable, asumen algún grado de exposición solar e indican en que estación se desarrolla el estudio y tanto latitud como altitud de la ciudad donde se realiza, así es como resultados de la mayoría de las investigaciones realizadas en Europa, zonas de África con estaciones, Australia, EEUU e India no podrían extrapolarse a Colombia debido a su diversidad de altitudes y su rango de latitudes.

Los pacientes evaluados son residentes principalmente en la ciudad de Bogotá, que presenta una latitud 4°N, lo que la ubica en la franja geográfica de aquellos países que presentan radiación solar todo el año, sin variaciones por estaciones, pero si por altitudes y tipos de suelo, en esta línea la altitud de Bogotá permite que la radiación solar sea más

intensa que al nivel del mar(63), lo que confiere todas las características ambientales para lograr una exposición solar adecuada, pero también supone una situación de riesgo para la salud dérmica, es por ello que la baja exposición solar referida, usualmente venia acompañada de justificaciones asociadas a la protección de la piel para reducir el riesgo de desarrollo de cáncer (protector solar) y como protección para el frio (vestuario), alergias al sol o presencia de patologías dermatológicas que requerían protección del sol como parte del tratamiento.

Una variable que afecta la síntesis de la vitamina D estrechamente relacionada con la exposición solar es la raza no la etnia, que corresponde a una variable de importancia debido al papel de la pigmentación de la piel y más precisamente de la melanina que compite por la absorción de los rayos UVB y por consiguiente no permite que estos sean usados para la síntesis de vitamina D, se ha descrito que los individuos de raza negra, presentan niveles más bajos de la vitamina D en relación con aquellos de raza blanca,(55,59,64) en nuestro estudio no se encontró asociación entre esta variable y los niveles de vitamina D, sin embargo es preciso aclarar que en los datos contenidos en las HC, no es claro cómo fue obtenida la información de raza ya que la clasificación esta confundida con la etnia mezclando así las razas, es por esta razón que el mayor porcentaje de la población fue clasificada como indígena, mestiza, mulata, entre otros en un solo grupo, según el consenso colombiano de expertos sobre vitamina D, es un factor de riesgo para la hipovitaminosis en Colombia que el mayor porcentaje de la población sea Afrocolombiana y Mestiza(28). Además para encontrar correlación significativa es más preciso usar escalas de clasificación de fototipo de piel como la Fitzpatrick's, la cual fue usada en el estudio de Cabral *et al.*, ellos encontraron que el mayor porcentaje de la población presentaba fototipos 4 a 6 (piel oscura) y estos pacientes presentaban 2,4 veces más riesgo de deficiencia de vitamina D que aquellos con fototipo 1 a 3 (piel clara)(62).

En el modelo de regresión se calcula que por cada minuto de exposición solar, la vitamina D sérica aumenta en 0,09 ng/ml, cuando se estandariza una hora de exposición solar, los niveles de vitamina D varían dependiendo del esquema antirretroviral que este prescrito,

así, el uso de un esquema combinado de II + 2 ITIN, disminuye en comparación con los otros tipos de esquema 9,31 ng/ml de 25 – OH, en la predicción aún con un supuesto de exposición solar de 60 min, los niveles de vitamina D son 7 ng/ml más bajos (encontrándose en clasificación de insuficiencia), en aquellos pacientes que tengan el esquema descrito anteriormente en comparación con los otros grupos.

La asociación de la terapia antirretroviral con hipovitaminosis D, se ha descrito en varios estudios y con diferentes antirretrovirales; de la literatura consultada hay pocos estudios que evalúen la combinación de los ARV. En una cohorte Suiza que incluyó únicamente pacientes caucásicos se reporta que, la combinación de TAR más usada con un 54% de los pacientes es ITIN+ITINN(34), en el presente estudio también se evaluaron las combinaciones y el resultado fue similar con un porcentaje de 56% para la misma combinación. El estudio de Klassen *et al.* (57), evalúa la combinación de ARV encontrando que el uso de esquemas con IP, ITINN sin incluir EFV y EFV incrementan el riesgo de deficiencia de vitamina D; así mismo, un estudio conducido en 2008 con 1077 pacientes, se asoció a deficiencia severa, el uso de terapia combinada con análisis específicos para TDF y EFV(65,66).

En un estudio conducido en Brasil en 2015, desarrollaron un modelo de regresión lineal que evidencia una reducción de 1.65, 2.87 y 5.27 ng/ml de los niveles de 25 – OH cuando los pacientes tenían EFV, IP, AZT respectivamente (35), la reducción en nuestra muestra fue mayor al uso de la combinación de II + 2 ITIN de acuerdo con los resultados. La mayoría de los estudios que evalúan el uso actual y el tiempo de uso de la TAR, lo hacen generalmente para los ARV mencionados anteriormente debido a que usan la vía metabólica del citocromo P450, que es común con los derivados del colesterol incluida la vitamina D y necesaria para la activación y desactivación de la misma(41,57); sin embargo en esta investigación no se encontró asociación para el uso de TDF o EFV, aun cuando el mayor porcentaje de los pacientes tienen el régimen de TDF+FTC+EFV, resultados compatibles con las investigación de Nugmanova *et al.*, realizada en 564 pacientes residentes en Kazakhstan en el año 2013 (38). En nuestro caso la asociación significativa se encontró con el uso de TAR combinada con ITIN e II, el primer grupo de ARV incluyó AZT, 3TC, FTC y TDF,

este último es asociado a la deficiencia por su capacidad nefrotóxica, con daño especialmente a las células del túbulo proximal en las cuáles se da la mayor activación final de la 25 – OH a la 1,25 – OH y donde también ocurre la inactivación de la 25 – OH(2,58,64,67). El segundo grupo, para este estudio solo incluyó el Raltegravir que es un inhibidor de la enzima necesaria para la integración del ADN viral al ADN celular, este ARV es de los últimos diseñados para combatir la infección y se recomienda usarlo cuando se ha presentado resistencia a otras terapias, su asociación con la hipovitaminosis, no se explica por interacción con su vía metabólica hepática ya que el RAL, no usa el citocromo P450 a diferencia de otros ARV(68), además es un medicamento que en la población evaluada se usa en pacientes con resistencia a otros ARV y/o cuando estos presentan comorbilidades metabólicas asociadas (excepto falla hepática), las cuales pueden explicar otras etiologías de la deficiencia, así como la combinación con ITIN; cabe resaltar que este es un hallazgo no descrito en la literatura consultada y puede indicar que existen otros mecanismos no dilucidados de cómo las terapias farmacológicas y las comorbilidades se asociarían a la hipovitaminosis y como esta se relaciona con más complicaciones; por lo anterior, es necesario realizar estudios que incluyan un mayor número de pacientes con este tipo de terapia, para poder llegar a conclusiones más precisas.

Dentro de los efectos secundarios de los ARV se encuentran alteraciones metabólicas como dislipidemias y Diabetes Mellitus, los IP son los que más aportan a esta alteración, el raltegravir no induce estas alteraciones pero si puede generar rabdomiolisis y mialgias.(14)

De acuerdo con lo anterior los niveles de lípidos séricos y la glicemia, no presentaron correlación significativa con la hipovitaminosis, así como en el estudio de Legeai *et al.*(55); caso contrario para la creatinina sérica, la cual presenta asociación directa con la hipovitaminosis, en otros estudios no se encontró evaluación de la creatinina sérica, considerada el primer screening para función renal de los pacientes(14), pero si evaluaron tasa de filtración glomerular, que da cuenta con mayor precisión de la función renal y describen que tasas inferiores a 90 mL/min/ 1.73 mm², se asociaban a hipovitaminosis(43,55,57,64). En nuestros resultados por cada 0,1 mg/dl de aumento de

creatinina sérica, la vitamina D se incrementa en 9 ng/ml, situación que no ha sido descrita en otras investigaciones, sin embargo el rho de la correlación inicial es muy bajo, por lo que estos resultados pueden responder a otras variables que no fueron estudiadas, tanto de la función renal, como del metabolismo muscular, puesto que las fibras musculares del musculo esquelético expresan VDR y se ha descrito un efecto importante de la 25 – OH en la síntesis de proteínas musculares, dentro de las cuales se encuentra el precursor de la creatinina(69). Las otras variables metabólicas no asociadas, representan el perfil metabólico esperado en pacientes con TARGA debido a los efectos secundarios de la misma, en este estudio la prevalencia de dislipidemia fue del 78% más alta en comparación con el 10% reportado por otros investigadores (43).

En cuanto al perfil actual de la enfermedad, en este estudio solo se encontró una asociación inicial baja significativa con el tiempo de diagnóstico del VIH ($p=0,12$) y el recuento de linfocitos totales ($p=0,035$), no obstante estas dos variables no hacen parte del modelo de regresión final; para la primera variable en otros estudios no se halló correlación significativa(39,43,70), Nugmanova *et al.*, determinaron asociación significativa entre el tiempo de diagnóstico y la carga viral indetectable pero no con los niveles de 25 OH(38); en contraste, un estudio realizado en Suiza en 2010, si encontró asociación entre estas dos variables(66). En el caso de la segunda variable mencionada no se encontraron otros estudios que la evaluaran y se consideró la asociación directa significativa muy baja por lo cual fue eliminada en la construcción del modelo de regresión, a pesar de esto, el recuento total de linfocitos se incluye para evaluar función inmune y debe incluirse en otros estudios si se proyecta valorar este aspecto en particular, así como tomar en cuenta otros subtipos de los linfocitos.

En otras investigaciones el conteo de CD4+ se correlaciona con la hipovitaminosis de manera variable, no se encontró asociación en varios estudios (35,41,43,57,64,65) y en contraparte si se describe en otras investigaciones. Por ejemplo, Legeai *et al.*, encontraron que hay mayor porcentaje de pacientes con CD4+ mayores a 100 cel/mm³ en la categoría de niveles de vitamina D superiores a 10 ng/ml(55), en estudio prospectivo se asoció positivamente los niveles de 25 OH y el recuento de células T de memoria en población

infantil(71). En la revisión sistemática de Ordoñez en 2014, la recuperación inmunológica entendida como incremento de CD4+ se asoció a niveles de vitamina D más altos en los estudios evaluados(36). Se ha descrito la capacidad de inducir tolerancia inmunológica de la vitamina D, para el caso de los CD4+ la literatura describe que este nutriente incrementa la conversión de LT CD4+ efectores a reguladores, reduciendo respuestas inflamatorias exacerbadas(22).

Con respecto a la carga viral actual, en nuestro estudio el 72% de los pacientes presenta carga viral indetectable y esta no se correlacionó con los niveles de vitamina D, resultados también reportados en otras investigaciones (38,41,55,60). Esto puede implicar dos situaciones, la primera que es necesario incluir un mayor número de pacientes con carga viral detectable o pacientes *naïve* para poder afirmar si hay o no relación, y la segunda que los niveles de vitamina D no impactan directamente sobre el control viral, por lo que su papel en la enfermedad está más relacionado con las complicaciones asociadas.

Otra variable evaluada por este estudio fue el estadio de la enfermedad según la clasificación del CDC, si bien no se encontró relación con la variable de interés, es pertinente mencionar que al momento de recolección de datos el mayor porcentaje de los pacientes se encontraba en estadio A1 y A2 (menor gravedad) y que la pérdida de información por subregistro en las HC para la clasificación al momento del diagnóstico, no permitió que la variable fuera evaluada al 100%.

Continuando con las variables estudiadas el perfil nutricional de paciente fue investigado debido a que la variable de interés es un nutriente y se ha descrito previamente que la obesidad determinada por el valor del IMC se asocia con bajos niveles de la vitamina(56). Sin embargo para este estudio la única medida antropométrica con una correlación significativa inicial fue el perímetro abdominal, que es una variable usada para determinar riesgo cardiovascular por su estrecha relación con la adiposidad visceral(45). En otras investigaciones la valoración antropométrica se relega únicamente a la toma de peso y talla, con posterior cálculo de IMC, en el estudio de Cabral *et al.*, describen coeficiente de baja relación negativo y no significativo para el IMC con los niveles de 25 - OH (62), en una

cohorte de pacientes con VIH de Sur África, se describe que 55% de población se encuentra en sobrepeso y obesidad por IMC con una correlación inversa muy baja con los niveles de vitamina D(60); la cohorte de COPANA incluye además del IMC, la circunferencia de cintura con una media entre 82 – 83 cm, la cual es inferior a la que encontramos (87 cm), para ambas investigaciones no hubo correlación significativa(55), los otros estudios referenciados a lo largo de la discusión no evaluaron el IMC o no encontraron relación del mismo con las concentraciones de 25 OH.

Es imperativo aclarar que el IMC no siempre guarda relación directa con la composición corporal, es por ello que la evaluación de la reserva de grasa y muscular de los pacientes se consideró necesaria, en este punto ninguna de las variables relacionadas con lo anterior se asoció al nivel de 25 OH, y de los estudios revisados únicamente el conducido por Moreno-Pérez *et al.*, en 2013, evalúa composición corporal, específicamente reserva grasa a través de *Dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA), sin encontrar asociación con la vitamina D(70). Un estudio conducido para evaluar el estado nutricional en pacientes con VIH ambulatorios en Perú, encontró que el 80% no presentaban cambio de peso con respecto al usual, el 35% de los pacientes presentaba IMC normal, y el 32,5% exceso de peso, en nuestro caso las prevalencias para estas variables son de 72%, 60% y 35%, respectivamente. Para ambos estudios la prevalencia de déficit muscular fue muy baja, usando como indicador la CMB.(72)

Por último no se encontró correlación con el uso de suplementos o complementos nutricionales que no aportan más de 800 UI/ día de Vitamina D, resultado descrito previamente por Sales *et al.*, (41) quienes refieren que para un impacto en los niveles de vitamina D la suplementación debe estar entre 1000 y 2000 UI/ día.

Al culminar la investigación se identificaron fortalezas como, la evaluación de variables no tomadas en cuenta en otras investigaciones (Ej. Antropometría de brazo, linfocitos totales, creatinina, entre otras); se evitó pérdida de información estadística al conservar las variables continuas de esta manera; el cálculo y desarrollo de una regresión lineal con modelo predictivo no estaba proyectado para la investigación y arrojó resultados

interesantes; el sesgo de medición para las variables nutricionales se controló, ya que estas medidas siempre fueron tomadas por un solo profesional y con los mismos instrumentos de medición.

En contraparte son claras las siguientes limitaciones : las variables evaluadas fueron incluidas luego de la revisión de la literatura, sin embargo se considera que hay un sesgo latente por no inclusión de otras variables confusoras como TFG, fototipo, consumo diario de vitamina D a través de la alimentación, entre otros; el método de medición de la exposición solar no fue el más preciso de los disponibles según la literatura; solo se incluyó un paciente con afectación de la función renal, para evaluar el impacto de esta característica sobre los niveles de vitamina D, la muestra debe tener un porcentaje de pacientes significativo para esta condición clínica, la muestra de pacientes se considera homogénea por las características sociodemográficas de los mismos, futuros estudios deberían incluir mayor representación de pacientes de otras localidades de Colombia y la medición de la raza y fototipo de piel debe ser más precisa y debe haber mayor representación de pacientes recién diagnosticados, en pro de encontrar asociaciones.

8. CONCLUSIONES

Los resultados de la investigación, muestran una alta prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes con VIH, fenómeno ampliamente descrito en otros estudios y tomando en cuenta su papel en diferentes procesos metabólicos e inmunes. Se propone que la medición de los niveles de vitamina D en esta población se debe realizar de manera rutinaria como parte de los protocolos de seguimiento metabólico de estos pacientes.

La correlación significativa encontrada de los niveles de 25 – OH con la exposición solar, ratifica su importancia fisiológica alrededor de la síntesis de la vitamina, ya que estos procesos secuenciales interrumpidos por factores tanto exógenos como endógenos son los que llevan a desenlaces desfavorables y complicaciones clínicas de los pacientes. Dentro de los exógenos encontramos la TAR, que fue asociada de manera inversa con las concentraciones séricas de la vitamina, particularmente una combinación de esquema ARV usado en situaciones de rescate, este resultado permite vislumbrar, que el compromiso metabólico de los pacientes con esta infección crónica, trasciende a los órganos y sistemas descritos en la literatura y que la hipovitaminosis puede ser tanto causa como consecuencia de algunas complicaciones asociadas al VIH. Otros factores de este grupo están relacionados con la estación y ubicación geográfica, no obstante estos no deberían ser una barrera para mejorar los niveles de 25 – OH en nuestra población, dadas las características del país en este aspecto, por lo que se debe evaluar que otras situaciones afectan inicialmente la posibilidad de exponerse al sol, en un país donde la radiación solar es relativamente constante y se deben establecer cuáles son los requerimientos de exposición solar de esta población en particular, de acuerdo con sus necesidades, pues el consenso actual de vitamina D del país es muy general con respecto a este punto.

En cuanto a los factores endógenos el contenido de melanina de la piel evaluado a través del fototipo entre otros métodos, es clave para conocer las limitaciones fisiológicas determinadas por la genética, a las que se enfrenta esta población en Colombia, si se basa

esta premisa en los hallazgos de la raza de este grupo de pacientes, la limitación puede ser considerada importante ya que el mayor porcentaje de población está clasificada en razas, con tendencia a pieles de pigmentación oscura.

Un resultado no esperado y que requiere ser estudiado con más profundidad es la correlación directa significativa con la creatinina, la cual es producto del metabolismo muscular e indicador inicial de la función renal en estos pacientes, en ambas situaciones no se evaluaron otras variables que pudieran explicar el fenómeno y en él se ve una oportunidad de dilucidar otras funciones o procesos en los que la vitamina D se puede ver implicada.

Por otro lado los hallazgos descriptivos del estudio, permiten ver que el mayor porcentaje de la población es masculina, a diferencia de otros estudios donde hay mayor participación del sexo femenino, también se identifica que el perfil metabólico, es compatible con las complicaciones esperadas en pacientes con VIH, como valor agregado se considera que el estado nutricional de los pacientes en general es adecuado, en contraposición a la creencia general de que un paciente con esta enfermedad cursa con desnutrición, la cual aplica para aquellos pacientes hospitalizados o en estadio SIDA, no para ambulatorios cómo es el caso de este estudio.

El uso de los antirretrovirales parece estar relacionado de manera negativa con los niveles de la vitamina, en este estudio no se encontró asociación con TDF e IP, sin embargo la literatura ha descrito ampliamente que estos son los ARV con mayor perjuicio sobre las concentraciones séricas del nutriente, y en consecuencia sugieren debe considerarse la suplementación rutinaria en aquellos pacientes con terapias que incluyan estos ARV, no obstante este estudio permite observar que la suplementación rutinaria con dosis de requerimiento diario, tal vez no tenga un impacto suficiente en los niveles séricos del nutriente, por lo tanto se hace ineludible, estudiar y determinar cuáles son las dosis de suplementación adecuadas para estos pacientes, no solo para incrementar los niveles séricos de la vitamina, si no para impactar sobre su función inmune, pues ya se ha descrito ampliamente en la literatura que el papel de la vitamina D es fundamental para la

respuesta inmune, que además es el eje principal de patogénesis y tratamiento de esta enfermedad.

Como conclusión general, son múltiples los factores que afectan los niveles de vitamina D, estos están implicados en la etiopatogenia, progresión y desenlace de la infección por VIH, no solo por hallazgos de este estudio, si no por todos aquellos encontrados en otras investigaciones a nivel mundial, y es primordial desarrollar estudios que complementen y nutran de información nueva o similar esta línea de investigación en Colombia para poder extrapolar resultados, y así obtener información que ayude a los equipos multidisciplinarios tomar decisiones que van a mejorar la calidad de vida y la salud de esta población especial, pero que además sirva para el desarrollo lineamientos técnicos que hagan parte de políticas y normativas locales y nacionales.

9. NUEVAS PERSPECTIVAS

El presente estudio es el primero desarrollado en Colombia a la fecha, que evaluó no solo el estatus de la vitamina D en pacientes con VIH, sino que además muestra el perfil metabólico, nutricional, e inmune básico de una muestra de estos pacientes, por lo que se espera que constituya un primer eslabón para una línea de investigación en nutrición y VIH, y que sirva de base para desarrollar otras investigaciones similares, con muestras más grandes y heterogéneas, que tengan el poder de extrapolar resultados.

También este estudio nutre otras líneas de investigación en infecciones y puede tomarse en cuenta para el desarrollo de estudios que evalúen protocolos de suplementación en pacientes con VIH, no solo para determinar cómo debe procederse frente a una deficiencia o insuficiencia, sino que permita evaluar si la suplementación tiene otros impactos diferentes al de repletar el nutriente en el paciente, cómo ya se ha venido evaluando en otras partes del mundo.

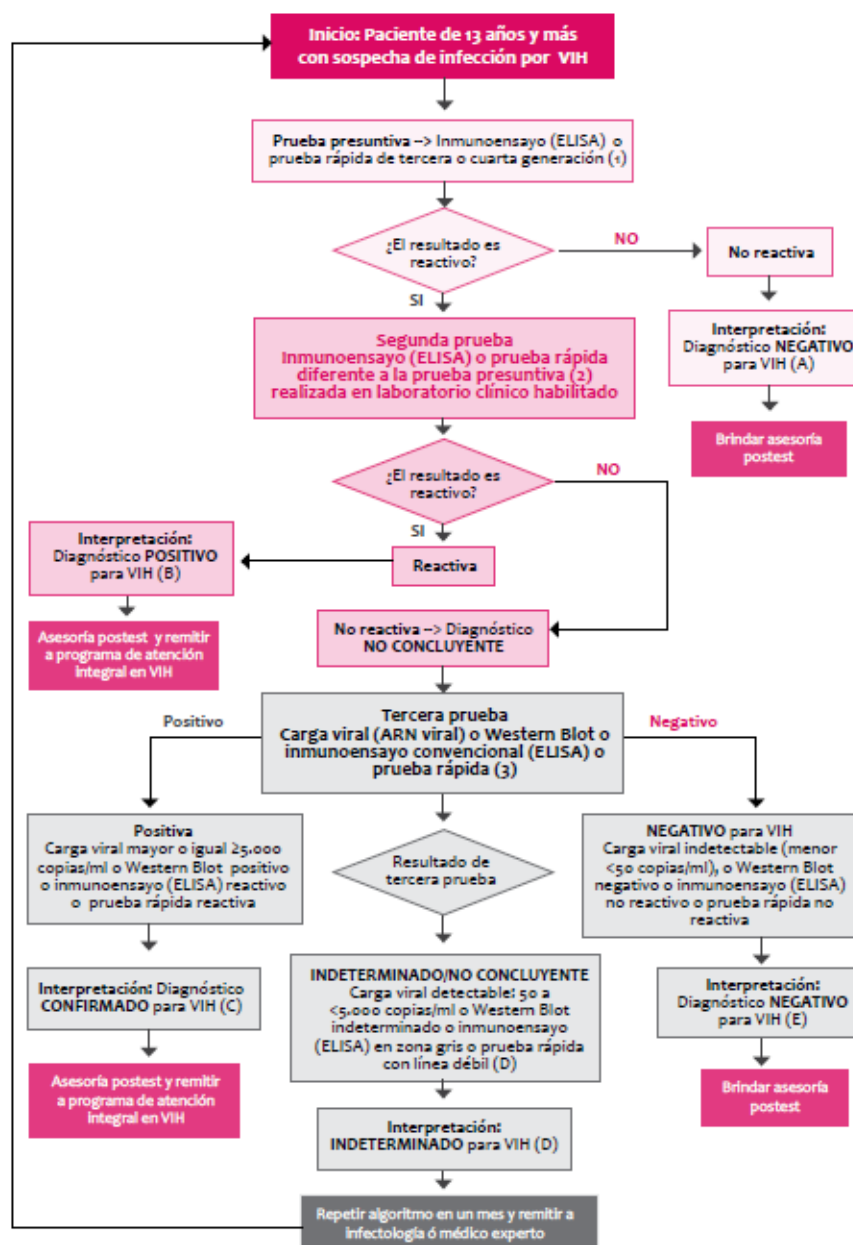
A. ANEXO: Enfermedades descritas para las categorías B y C de la estadificación del CDC.

Tabla 31. Enfermedades de las clasificaciones clínicas B y C

CATEGORÍA B	CATEGORÍA C
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Muguet • Candidiasis vulvovaginal persistente • Displasia cervical, carcinoma cervical • Fiebre (> 38,5°C) o diarrea de más de un mes • Leucoplasia oral vellosa • Herpes zoster, 2 o más episodios o al menos un dermatoma • Púrpura trombocitopénica idiopática listeriosis • Enfermedad inflamatoria pélvica • Neuropatía periférica • Candidiasis oral • Angiomatosis Bacilar • Leucoplasia pilosa oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar. • Candidiasis esofágica. • Carcinoma de cerviz invasivo. • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar • Criptococosis, extrapulmonar. • Criptosporidiasis, intestinal crónica. • Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos. • Retinitis por citomegalovirus. • Encefalopatía por VIH. • Infección por virus del herpes simple que causa una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración. • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar. • Isosporidiasis crónica (más de 1 mes). • Sarcoma de Kaposi. • Linfoma de Burkitt o equivalente. • Linfoma inmunoblástico o equivalente. Linfoma cerebral primario. • Infección por <i>M. avium-intracellulare</i> o <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar. • Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada. • Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar. • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Sepsis por <i>salmonella</i> recurrente • Toxoplasmosis cerebral • Síndrome de desgaste asociado con diarrea crónica o debilidad crónica con fiebre documentada > 1mes

Tomado y Adaptado de:(4,13)

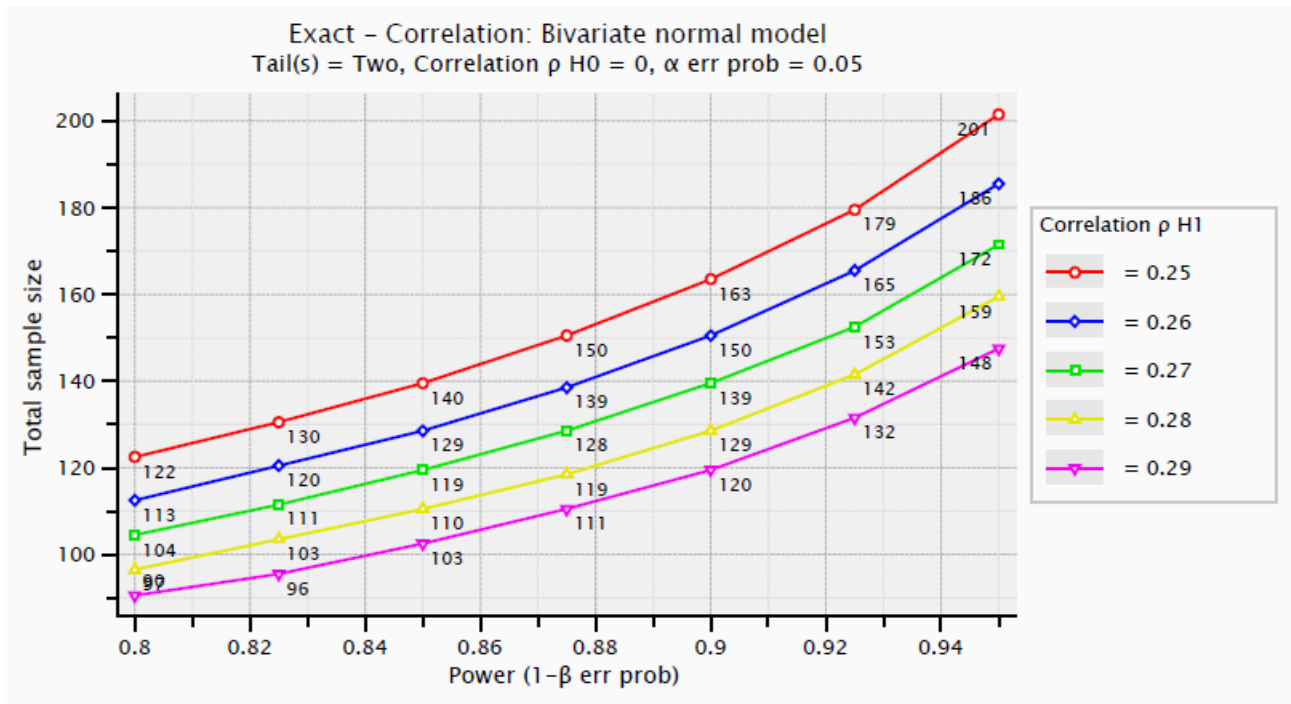
B.ANEXO: Algoritmo para el diagnóstico de infección por VIH en adolescentes y adultos de la guía de práctica clínica para la atención de VIH /SIDA del MSP



Tomado de: Guía para el manejo de VIH, basada en la evidencia del ministerio de protección social(14)

C. ANEXO: Poder de la muestra

Gráfica 10. Modelo de poder maestro



Gráfica 10: Análisis del poder de la muestra usando un modelo de correlación bivariado, en x: el poder de la muestra y en y: el número de pacientes que debe conformar la muestra, la línea verde es la usada para determinar el poder de la muestra, ya que el valor de correlación es el que es reportado en la literatura para un estudio similar.

Gráfica 11. Análisis de residuales, muestra el comportamiento de los residuales de los datos atípicos, de los cuales el que más resalta es el paciente número 6.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH en 2016. 2017; Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
2. Zuluaga-Espinoza N a, Alfaro-Velásquez JM, Blthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab*. 2011;17:211–46.
3. Valdez AN, Rubin LH, Neigh GN. Untangling the Gordian knot of HIV, stress, and cognitive impairment. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2016;4:44–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.02.005>
4. Codina C, Martín M, Ibarra O. La Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Red Salud Cuba*. 2011;1493–616.
5. ONUSIDA. Información básica sobre el VIH [Internet]. 2008 [cited 2016 Nov 26]. p. 1–2. Available from: http://data.unaids.org/pub/factsheet/2008/20080519_fastfacts_hiv_es.pdf
6. el-ciclo-de-vida-del-vih @ infosida.nih.gov [Internet]. Ciclo de vida del VIH. 2015 [cited 2016 Aug 28]. Available from: <https://infosida.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>
7. Ministerio de Salud y protección Social. Dirección de Epidemiología y Demografía. Grupo ASIS. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2016. 2016;1–163.
8. ONUSIDA. Colombia | ONUSIDA [Internet]. [cited 2017 Oct 28]. Available from: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia/>
9. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 52 [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 28]. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiolgico/2016 Boletín epidemiológico semana 52 -.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiol%C3%B3gico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052%20-%20.pdf)

10. Instituto Nacional de salud. Boletín epidemiológico de la semana 42 [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 28]. Available from: <https://g.co/kgs/jT7ZAY>
11. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk. AIDS [Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Nov 13];28(10):1509–19. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201406190-00014>
12. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet [Internet]. 2014;384(9939):258–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1)
13. AIDS EDUCATION AND TRAINING CENTER PROGRAM. HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems | AIDS Education and Training Centers National Coordinating Resource Center (AETC NCRC) [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 26]. Available from: <https://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>
14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 26]. 500 p. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_VIH_adolescentes/gpc_vih_adolescentes_completa.aspx
15. Fondo colombiano de enfermedades de alto costo. INSTRUCTIVO PARA EL REPORTE DE INFORMACIÓN SEGÚN RESOLUCIÓN 4725/11 Y RESOLUCIÓN 783/12. 2016;(1):1–24.
16. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 26]. p. 288. Available from:

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

17. Gallego-González D, Mejía-Mesa S, María Martínez-Sánchez L, Rendón-Diez M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. [cited 2017 Oct 28]; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v30n1/0121-0319-muis-30-01-00045.pdf>
18. Molina JF, Molina J, Escobar JA, Betancur JF, Giraldo A. Levels of 25-hydroxyvitamin D and their clinical correlation with several metabolic and cardiovascular variables in a population of postmenopausal women. *Acta Medica Colomb.* 2011;36(1):18–23.
19. Díaz ME, Llinas A. NIVELES DE VITAMINA D Y PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D” EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS MAYORES DE 50 AÑOS EN BOGOTA [Internet]. Universidad del Rosario - Universidad CES; 2014 [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/9037/80871284-2014.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
20. Navarro Mendoza E-P, Tejada Marín J-W, Carrillo DC, Guzmán GE, Arango LG. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Nov 13];23(1):17–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812315001255>
21. Maritza Rocha P. RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA 25(OH)D Y NIVELES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN UNA POBLACIÓN DE DIABÉTICOS TIPO 2 (2011) [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2012 [cited 2016 Nov 13]. Available from: <http://www.bdigital.unal.edu.co/7245/1/paulamaritzarocha.2012.pdf>
22. Aguilar-jiménez W, B WZ, Teresa M, Rugeles L. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Participación de la vitamina D en la patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. 2015;17(3):146–52.

23. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553%5Cnpapers://a66046c0-dbb4-40a6-bbd3-742e9e241be6/Paper/p1030>
24. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502–21.
25. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinology* [Internet]. 2012;76:315–25. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x/pdf>
26. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2010;10(4):482–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
27. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: Modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010;88(5):441–50.
28. Vásquez-awad D, Cano-gutiérrez CA, Gómez-ortiz A, González MÁ, Guzmán- R, Vásquez-awad D, et al. Vitamina D . Consenso colombiano de expertos. 2017;39(2):140–57.
29. TQ farma. Kola Granulada MK® Granulado [Internet]. [cited 2017 Oct 29]. Available from: <https://www.tqfarma.com/productos/vademecum-mk/nutricion/kola-granulada-mk-granulado>
30. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Composition Databases Show Foods List [Internet]. [cited 2017 Oct 29]. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list?fgcd=&manu=&lfacet=&count=&max=&sort=&qlookup=&offset=&format=Abridged&new=&measureby=&ds=&order=&qt=>

&qp=&qa=&qn=&q=&ing=

31. Centrum® | Vitaminas y minerales de la A al Zinc [Internet]. [cited 2017 Oct 29]. Available from: <http://centrum.com.ar/>
32. Eisenhut M. Effect of vitamin D on tuberculosis and HIV replication depends on conversion to calcitriol and concentration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):795.
33. Shahrar E, Segal E, Rozen GS, Shen-Orr Z, Hassoun G, Kedem E, et al. Vitamin D status in young HIV infected women of various ethnic origins: Incidence of vitamin D deficiency and possible impact on bone density. *Clin Nutr* [Internet]. 2013;32(1):83–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.022>
34. Missailidis C, Höijer J, Johansson M, Ekström L, Bratt G, Hejdeman B, et al. Vitamin D status in Well-Controlled Caucasian HIV Patients in Relation to Inflammatory and Metabolic Markers - A Cross-Sectional Cohort Study in Sweden. *Scand J Immunol* [Internet]. 2015;82(1):55–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/sji.12299>
35. Coelho L, Cardoso SW, Luz PM, Hoffman RM, Mendonça L, Veloso VG, et al. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy. *Nutr J* [Internet]. 2015;14:81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4538921&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Ordoñez Díaz KM. Efectos no óseos de bajos niveles de vitamina D en pacientes con infección por VIH. 2014;74. Available from: <http://www.bdigital.unal.edu.co/46125/>
37. Ministerio de la protección social. GUIA PARA EL MANEJO DE VIH / SIDA Basada en la Evidencia. 2005; Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/GUIA PARA EL MANEJO DE VIH SIDA.pdf>
38. Nugmanova Z, Patel N, Akhmetova GM, Kurmangalieva GS, Abdumananova MK,

- Akanov AA, et al. Relationship between vitamin D and human immunodeficiency virus (HIV) viral load among HIV-infected patients in Kazakhstan. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2015;9(11):1277–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26623638>
39. Crutchley RD, Gathe Jr. J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the South Central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012;28(5):454–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84860433261&partnerID=40&md5=d1b90ec11a101dd0739b25eb5cab356c>
40. De Luis DA, Bachiller P, Aller R, De Luis J, Izaola O, Terroba MC, et al. Relación entre la ingesta de micronutrientes y el recuento de CD4 en una población de pacientes con infección por VIH. *Nutr Hosp*. 2002;17(6):285–9.
41. Sales SH, da Matta S, da Silva DC, Assone TA, Fonseca LAM, Duarte AJS, et al. High frequency of deficient consumption and low blood levels of 25-hydroxyvitamin D in HIV-1-infected adults from São Paulo city, Brazil. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(October 2014):12990. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4530336&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA. Vitamin D and bone loss in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2016;277–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890209>
43. Etminani-Esfahani M, Khalili H, Soleimani N, Jafari S, Abdollahi A, Khazaeipour Z, et al. Serum vitamin D concentration and potential risk factors for its deficiency in HIV positive individuals. *Curr HIV Res*. 2012;10(2):165–70.
44. SERVICIOS Y ASESORIAS EN INFECTOLOGÍA. Protocolo de atención al paciente con VIH. 2016 p. 15.
45. Ministerio de salud y protección social Colombia. Resolución No 2465 de 2016.

- 2016;1–47. Available from: [http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortalICBF/bienestar/nutricion/pnsan/Resolucion 2465 de 2016.pdf](http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortalICBF/bienestar/nutricion/pnsan/Resolucion%202465%20de%202016.pdf)
46. Faisant C, Lauque S GY. Valoración Nutricional Del Adulto Mayor. Parte I Módulos Valoración Clínica [Internet]. 2009;12. Available from: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/modulo5.pdf>
 47. Frisancho A. New Norm of Upper Limb Fat and Muscle Areas For Assessment of Nutritional Status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2540–5.
 48. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo YL. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III) GUIDELINES FOR DYSLIPEMIAS TREATMENT: ADULT TREATMENT PANEL III (ATP-III). *Endocrinol Nutr*. 2004;51(5):254–65.
 49. Program NCE. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. 2005;329(3):925–9.
 50. Ministerio de Salud y Protección Social República de Colombia. Guía De Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. 2016;(52):1–1020.
 51. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. 2014;(27). Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Dislipidemia/GPC Dislipidemi completa.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Dislipidemia/GPC%20Dislipidemi%20completa.pdf)
 52. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. Diabetes Care [Internet]. 2016;39:S1. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC 2/2016-Standards-of-Care.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf)

53. Ministerio de Salud y protección Social. Departamento Administrativo de Ciencia, Colciencias T e I-. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en población mayor de 18 años [Internet]. GPC- 2015 - 51. 2016. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/GPC_diabetes_tipo2_completa.aspx
54. Havers F, Smeaton L, Gupte N, Detrick B, Bollinger RC, Hakim J, et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency and deficiency is associated with HIV disease progression and virological failure post-antiretroviral therapy initiation in diverse multinational settings. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2017 Oct 29];210(2):244–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799602>
55. Legeai C, Vigouroux C, Souberbielle JC, Bouchaud O, Boufassa F, Bastard JP, et al. Associations between 25-Hydroxyvitamin D and Immunologic, Metabolic, Inflammatory Markers in Treatment-Naive HIV-Infected Persons: The ANRS CO9 «COPANA» Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(9).
56. Havers FP, Detrick B, Cardoso SW, Berendes S, Lama JR, Sugandhavesa P, et al. Change in vitamin D levels occurs early after antiretroviral therapy initiation and depends on treatment regimen in resource-limited settings. *PLoS One*. 2014;9(4).
57. Klassen KM, Fairley CK, Kimlin MG, Kelly M, Read TRH, Broom J, et al. Ultraviolet Index and Location are Important Determinants of Vitamin D Status in People with Human Immunodeficiency Virus †. 2015;431–7.
58. Canale D, De Bragança AC, Gonçalves JG, Shimizu MHM, Sanches TR, Andrade L, et al. Vitamin D deficiency aggravates nephrotoxicity, hypertension and dyslipidemia caused by tenofovir: Role of oxidative stress and renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2014;9(7).
59. Poowuttikul P, Thomas R, Hart B, Secord E. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in HIV-

- Infected Inner City Youth. *J Int Assoc Provid AIDS Care* [Internet]. 2014 Sep 23 [cited 2017 Oct 22];13(5):438–42. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2325957413495566>
60. Lategan R, Ilich JZ, Walsh CM, State F, Africa S, Sciences E. Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa. :1–5.
 61. OMS. indice UV solar mundial. 2003.
 62. Cabral MA, Núbia Borges C, Maria J, Maia C, Augusto C, Aires M, et al. Clinical Interventions in Aging Dovepress Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 23];8:1347–51. Available from: <http://www.dovepress.com/permissions.php>
 63. Minambiente. Radiación Ultravioleta | Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible [Internet]. [cited 2017 Oct 29]. Available from: <http://www.minambiente.gov.co/index.php/component/content/article?id=687:planta-antilla-asuntos-ambientales-y-sectorial-y-urbana-sin-galeria-62>
 64. Hidron AI, Hill B, Guest JL, Rimland D. Risk factors for vitamin D deficiency among veterans with and without HIV infection. *PLoS One*. 2015;10(4).
 65. Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* [Internet]. 2010;24(12):1923–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201007310-00014>
 66. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* [Internet]. 2010;24(8):1127–34. Available from:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201005150-00006>

67. Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Tenofovir-induced nephrotoxicity: Incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. Vol. 70, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. p. 1029–40.
68. Guevara F, Blanco F, Arredondo M. Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la resistencia a múltiples medicamentos Integrase Inhibitors and raltegravir use in the management of HIV infection in the era of. *Rev Infect* [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 30]; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14n2/v14n2a08.pdf>
69. Guadalix S, Jódar E. Vitamina d y función muscular. *Rev Española Enfermedades Metabólicas Óseas* [Internet]. 2007 Mar [cited 2017 Oct 30];16(2):41–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1132846007735018>
70. Moreno-Pérez O, Portilla J, Escoín C, Alfayate R, Reus S, Merino E, et al. Impact of vitamin D insufficiency on insulin homeostasis and beta cell function in nondiabetic male HIV-infected patients. *HIV Med*. 2013;14(9):540–8.
71. K.I.M. Looman, M.A.E. Jansen, T. Voortman, D. van den Heuvel, V.W.V. Jaddoe, O.H. Franco, M.C. van Zelm HAM. The Role of Vitamin D on Circulating Memory T Cells in Children: The Generation R Study Kirsten. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;
72. Benavente Grández B. Estado nutricional y hábitos alimentarios de pacientes con VIH. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2011;15(2):1–5. Available from: [file:///C:/Documents and Settings/javier pincay torres/Mis documentos/Downloads/Dialnet-EstadoNutricionalYHabitosAlimentariosDePacientesCo-3994962.pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/javier%20pincay%20torres/Mis%20documentos/Downloads/Dialnet-EstadoNutricionalYHabitosAlimentariosDePacientesCo-3994962.pdf)